

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号
特表2004-501146
(P2004-501146A)

(43) 公表日 平成16年1月15日(2004. 1. 15)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 07 D 333/38	C 07 D 333/38	4 C 02 3
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/381	4 C 06 3
A 6 1 K 31/4025	A 6 1 K 31/4025	4 C 07 1
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	4 C 08 6
A 6 1 K 31/4155	A 6 1 K 31/4155	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 149 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 特願2002-504246 (P2002-504246)	(71) 出願人 502046788	
(86) (22) 出願日 平成13年6月14日 (2001. 6. 14)	ファルマシア・イタリア・エッセ・ビー・	
(85) 翻訳文提出日 平成14年12月18日 (2002. 12. 18)	アー	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/006763	イタリア国、20152・ミラン、ピア・	
(87) 国際公開番号 W02001/098290	ロベルト・コック、1. 2.	
(87) 国際公開日 平成13年12月27日 (2001. 12. 27)	(74) 代理人 100062007	
(31) 優先権主張番号 09/596, 550	弁理士 川口 義雄	
(32) 優先日 平成12年6月19日 (2000. 6. 19)	(74) 代理人 100105131	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	弁理士 井上 満	
	(74) 代理人 100113332	
	弁理士 一入 章夫	
	(74) 代理人 100114188	
	弁理士 小野 誠	
	(74) 代理人 100103920	
	弁理士 大崎 勝真	
	最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害薬として活性のチオフェン誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物

(57) 【要約】
3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩である化合物が、それを含む医薬組成物と共に開示される。これらの化合物又は組成物は、癌、細胞増殖異常症、アルツハイマー疾患、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神経変性異常症のような、変化したプロテインキナーゼ活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患の治療で有用である。

BEST AVAILABLE COPY

(2)

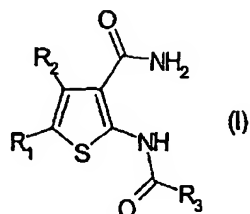
JP 2004 501146 A 2004.1.15

【特許請求の範囲】

【請求項1】

変化したアロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患の治療方法であって、それが必要な乳動物に、有効量の式(I)：

【化1】



10

【式中、 R_1 及び R_2 は、お互いから独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル若しくはアリール $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択された基であるか、又は、 R_1 及び R_2 は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒に、 $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p-$ 基（式中、 m 及び p は、それぞれ独立に、1 から 3 の整数であり、 n は 0 又は 1 であり、そして $m+n+p$ は 3 から 5 の整数であり、 R_4 は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル基である）を形成し、

R_3 は、場合によって更に置換された、

20

i) 直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル又は $C_2 \sim C_8$ アルキルカルボニル、

ii) アリール、

iii) 3 から 7 員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 7 員の複素環

から選択された基である】

によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投薬することを含む方法。

【請求項2】

30

変化アロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患が、癌、アルツハイマー疾患、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神経変性異常症からなる群から選択された細胞増殖異常症である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

癌が、癌、平上皮細胞癌、リンパ系統又は骨髓系統の造血腫、間葉起源の腫、中枢及び末梢神経系の腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アカントーマ、甲状腺小胞癌及びカボジ肉腫から選択される、請求項2記載の方法。

【請求項4】

細胞増殖異常症が、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症から選択される、請求項1記載の方法。

40

【請求項5】

腫起因性血管形成及び転移阻害を提供する、請求項1記載の方法。

【請求項6】

更に、治療が必要な乳動物を、放射線治療又は少なくとも1種の細胞増殖抑制若しくは細胞毒性薬剤と組み合わせた化学療法に付すことを含む、請求項1記載の方法。

【請求項7】

治療が必要な乳動物がヒトである、請求項1記載の方法。

【請求項8】

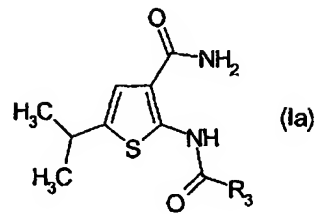
R_1 及び R_2 が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は場合によって置換され

50

(4)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

【化 3】

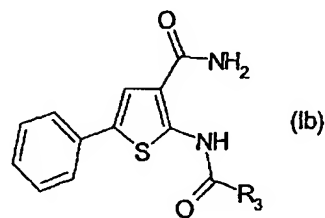


(式中、 R_3 は請求項 10 に定義された通りである)
 によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフエン誘導体。

【請求項 14】

式 (I b) :

【化 4】



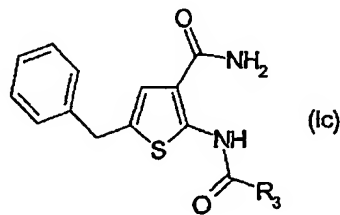
(式中、 R_3 は請求項 10 に定義された通りであるが、 R_3 は、メチル、フェニル、2-カルボキシエチル、2-チエニル、2-フリル、ピロリジン-1-イル-メチル又はピペリジル-1-イル-メチル以外である)

によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフエン誘導体。

【請求項 15】

式 (I c) :

【化 5】



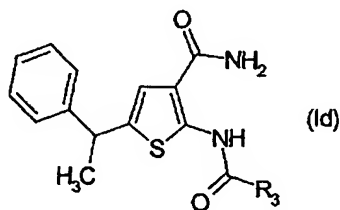
(式中、 R_3 は請求項 10 に定義された通りである)

によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフエン誘導体。

【請求項 16】

式 (I d) :

【化 6】



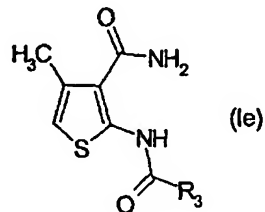
(5)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

(式中、 R_3 は請求項 10 に定義された通りである)
 によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。
 【請求項 17】

式 (Ie) :

【化 7】



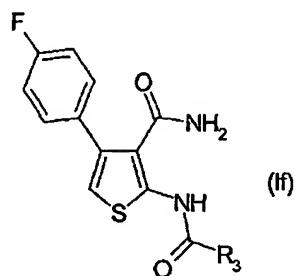
10

(式中、 R_3 は請求項 10 に定義された通りであるが、 R_3 は、*n*-プロピル、*n*-ブチル又は場合によって更に置換されたニトロフェニル以外である)
 によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項 18】

式 (If) :

【化 8】



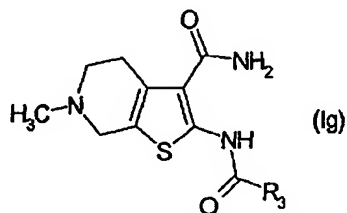
20

(式中、 R_3 は請求項 10 に定義された通りである)
 によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項 19】

式 (Ig) :

【化 9】



40

(式中、 R_3 は請求項 10 に定義された通りであるが、 R_3 は、エトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル又はメチルカルボニルメチル以外である)
 によって表される 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体。

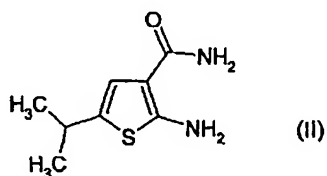
【請求項 20】

下記の式 (II) :

(6)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

【化 1 0】

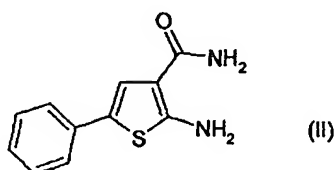


の 2-アミノチオフェン誘導体を、表 I I に列挙したカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドチオフェン。 10

【請求項 2 1】

下記の式 (I I) :

【化 1 1】



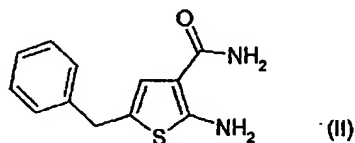
20

の 2-アミノチオフェン誘導体を、酢酸、安息香酸又はチオフェン-2-カルボン酸以外の、表 I I に列挙したカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドチオフェン。

【請求項 2 2】

下記の式 (I I) :

【化 1 2】



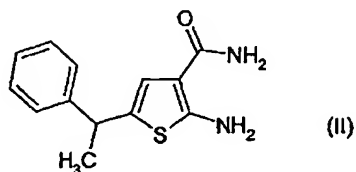
30

の 2-アミノチオフェン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドチオフェン。

【請求項 2 3】

下記の式 (I I) :

【化 1 3】

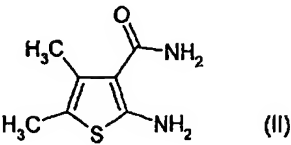


40

の 2-アミノチオフェン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドチオフェン。 50

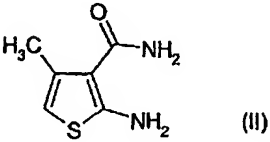
(7) JP 2004 501146 A 2004.1.15

【請求項 24】
下記の式 (I I) :
【化 14】



の 2-アミノチオフエン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させるこ
とを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-
カルボキサミドチオフエン。 10

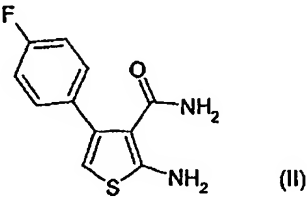
【請求項 25】
下記の式 (I I) :
【化 15】



20

の 2-アミノチオフエン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させるこ
とを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-
カルボキサミドチオフエン。

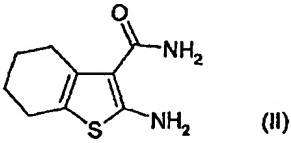
【請求項 26】
下記の式 (I I) :
【化 16】



30

の 2-アミノチオフエン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させるこ
とを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-
カルボキサミドチオフエン。

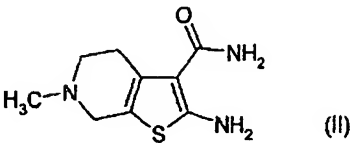
【請求項 27】
下記の式 (I I) :
【化 17】



40

の 2-アミノチオフエン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させるこ
とを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-
カルボキサミドチオフエン。 50

【請求項 28】
下記の式 (II) :
【化 18】



の 2-アミノ-チオフェン誘導体を、表 I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させるこ
とを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3-アミノカルボニル-2-
カルボキサミド-チオフェン。

【請求項 29】
下記の：

- 1) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]フェニルアセトアミド、
2) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]アセトアミド、
3) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]アロピオンアミド、
4) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]2-ブチン酸アミド、
5) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]シアノアセトアミド、
6) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]シクロアロパンカルボキサミド、
7) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]イソブチルアミド、
8) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]3, 3-ジメチルアクリル酸アミド、
9) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]2-ケトブチルアミド、
10) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]N, N-ジメチルグリシンアミド、
11) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]3-クロロアロピオンアミド、
12) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]イミダゾール-4-カルボキサミド、
13) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]ピロール-2-カルボキサミド、
14) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]シクロペンタンカルボキサミド、
15) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]1-シアノシクロアロパンカルボキサミド、
16) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]N-アセチルグリシンアミド、
17) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]ピロール-3-カルボキサミド、
18) N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-
イル]ベンズアミド、

(9)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

- 19) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕4-ヒラゾールカルボキサミド、
- 20) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕ピコリン酸アミド、
- 21) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕ニコチン酸アミド、
- 22) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕イソニコチン酸アミド、
- 23) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕2-ヒラジンカルボキサミド、
- 24) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕1-メチルピロール-2-カルボキサミド、
- 25) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕3-メチル-2-フロン酸アミド、
- 26) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド、
- 27) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド、
- 28) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕チオフエン-2-カルボキサミド、
- 29) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕チオフエン-3-カルボキサミド、
- 30) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕 δ 1-ピコゲルタミン酸アミド、
- 31) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕1-(アミノカルボニル)-1-シクロアロパンカルボキサミド、
- 32) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕オートルイル酸アミド、
- 33) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド、
- 34) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕m-ートルイル酸アミド、
- 35) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕3-アミノヒラゾール-4-カルボキサミド、
- 36) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕p-ートルイル酸アミド、
- 37) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕サリチル酸アミド、
- 38) N-〔3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエン-2-イル〕3-ヒドロキシベンズアミド、
- 39) N-〔3-カルバモイル-5-イソアロピル-チエン-2-イル〕シクロペンチルアセトアミド、
- 40) N-〔3-カルバモイル-5-イソアロピル-チエン-2-イル〕4-ヒドロキシベンズアミド、
- 41) N-〔3-カルバモイル-5-イソアロピル-チエン-2-イル〕5-ノルボルネン-2-カルボキサミド、
- 42) N-〔3-カルバモイル-5-イソアロピル-チエン-2-イル〕2-フルオロベンズアミド、
- 43) N-〔3-カルバモイル-5-イソアロピル-チエン-2-イル〕2-イミダゾリドン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(10)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

- 44) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 3-フルオロベンズアミド、
- 45) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] N'-アセチル-L-アラニンアミド、
- 46) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 4-フルオロベンズアミド、
- 47) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 3-ウレイドフロピオンアミド、
- 48) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] チオフェン-2-アセトアミド、
- 49) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] チオフェン-3-アセトアミド、
- 50) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 3-シクロベンチルフロピオンアミド、
- 51) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] シクロヘプタンカルボキサミド、
- 52) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 2, 2-ジメチルヘキサン酸アミド、
- 53) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] α -(イソフロピリデンアミノオキシ)フロピオンアミド、
- 54) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] N, N-ジメチルスクシニアミド酸アミド、
- 55) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] ウロカニン酸アミド、
- 56) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] フェニルフロピオル酸アミド、
- 57) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 2-メチルピラジン-5-カルボキサミド、
- 58) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 3-シアノベンズアミド、
- 59) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 4-シアノベンズアミド、
- 60) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] N-メチル-1-フロリン-水合物、
- 61) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 桂皮酸アミド、
- 62) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 3-(3-ビリジル)アクリル酸アミド、
- 63) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボキサミド、
- 64) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 3-(4-ビリジル)アクリル酸アミド、
- 65) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 2, 3-ジメチルベンズアミド、
- 66) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 2, 4-ジメチルベンズアミド、
- 67) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 2, 5-ジメチルベンズアミド、
- 68) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 2, 6-ジメチルベンズアミド、
- 69) N-[3-カルバモイル-5-イソフロピル-チエン-2-イル] 3, 4-ジメチ

10

20

30

40

50

(11)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

- ルベンズアミド、
 70) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 3, 5-ジメチルベンズアミド、
 71) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 2-フェニルプロピオンアミド、
 72) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 3-フェニルプロピオンアミド、
 73) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] N-カルバミル- α - α -アミノ- α -アチルアミド、
 74) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] オートリルアセ 10
 トアミド、
 75) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] m-トリルアセ
 トアミド、
 76) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] p-トリルアセ
 トアミド、
 77) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 3-ヒリジンプロ
 ピオンアミド、
 78) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] オ-アニス酸アミド
 、
 79) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-メチルサリチル 20
 酸アミド、
 80) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 4-メチルサリチル
 酸アミド、
 81) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 5-メチルサリチル
 酸アミド、
 82) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-メトキシベンズ
 アミド、
 83) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ-4-
 -メチルベンズアミド、
 84) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] p-アニス酸アミド 30
 、
 85) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] フェノキシアセトア
 ミド、
 86) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 2-ヒドロキシフェ
 ニルアセトアミド、
 87) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシフェ
 ニルアセトアミド、
 88) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 4-ヒドロキシフェ
 ニルアセトアミド、
 89) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] α -マンデル酸ア 40
 ミド、
 90) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ-
 オートリル酸アミド、
 91) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] α -フルオロフェニ
 ルアセトアミド、
 92) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 2-フルオロフェニ
 ルアセトアミド、
 93) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 3-フルオロフェニ
 ルアセトアミド、
 94) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 4-フルオロフェニ 50

(12)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

- ルアセトアミド、
- 95) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕3-(2-チエニル)アクリル酸アミド、
- 96) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕3-(3-チエニル)アクリル酸アミド、
- 97) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕3-(2-チエニル)フロベン酸アミド、
- 98) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕2-クロロベンズアミド、
- 99) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕3-クロロベンズアミド、 10
- 100) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕4-クロロベンズアミド、
- 101) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕N-フロビルマレアミド酸アミド、
- 102) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕N'-アセチル-dl-アリルグリシンアミド、
- 103) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕N'-アセチル-dl-フロリンアミド、
- 104) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕3-(1-ヒペリジン)フロビオンアミド、 20
- 105) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕2-クロロニコチン酸アミド、
- 106) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕6-クロロニコチン酸アミド、
- 107) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕N-(アセトアセチル)グリシンアミド、
- 108) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕N'-アセチル-dl-バリンアミド、
- 109) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕dl-アラニル-dl-アラニン、 30
- 110) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕インドール-6-カルボキサミド、
- 111) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕ベンゾフラン-2-カルボキサミド、
- 112) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕1-フェニル-1-シクロフロパンカルボキサミド、
- 113) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕シクロヘプチルアセトアミド、
- 114) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕α-メチル桂皮酸アミド、 40
- 115) N-〔3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル〕2-アセチルベンズアミド、
- 116) N-〔3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル〕4-アセチルベンズアミド、
- 117) N-〔3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル〕o-クマル酸アミド、
- 118) N-〔3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル〕3-ヒドロキシ桂皮酸アミド、
- 119) N-〔3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル〕4-ヒドロキシ桂 50

(13)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

皮酸アミド、

120) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] P-クマル酸アミド、

121) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-イソプロピルベンズアミド、

122) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 2-(3,5-キシリル)アセトアミド、

123) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] フタルアミド酸アミド、

124) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] N-カルバモイルマレアミド酸アミド、 10

125) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-ジメチルアミノベンズアミド、

126) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-ジメチルアミノベンズアミド、

127) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 2-ジメチルアミノベンズアミド、

128) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] N'-カルバミル-dl-ノルバリンアミド、

129) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] ビベロニル酸アミド、 20

130) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] N-カルバミル-dl-バリン、

131) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] α-フルオロ桂皮酸アミド、

132) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-メトキシ-4-メチルベンズアミド、

133) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドール-2-カルボキサミド、

134) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアミド、 30

135) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドール-3-カルボキサミド、

136) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] ベンジルオキシアセトアミド、

137) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドール-5-カルボキサミド、

138) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-ジメチルアミノアチルアミド、

139) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドール-4-カルボキサミド、 40

140) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-メトキシサリチル酸アミド、

141) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-メトキシサリチル酸アミド、

142) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 5-メトキシサリチル酸アミド、

143) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 5-ベンズイミダゾールカルボキサミド、

144) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ 50

(14)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

- 4-メトキシベンズアミド、
 145) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] インドゾール-3-カルボキサミド、
 146) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] パニリン酸アミド、
 147) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-ヒドロキシフェノキシアセトアミド、
 148) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 6-メトキシサリチル酸アミド、
 149) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 4-イミダゾールアセトアミド、 10
 150) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] N-(2-フロイル) グリシンアミド、
 151) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 6-カルボキシフリリン、
 152) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] β -マレイミドプロピオンアミド、
 153) N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] 3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-4-オキソ-2h-ピラン-6-カルボキサミド、
 154) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1-アセチルピペリジン-4-カルボキサミド、 20
 155) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1-ナフトエ酸アミド、
 156) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2-ナフトエ酸アミド、
 157) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 4-クロロサリチル酸アミド、
 158) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 5-クロロサリチル酸アミド、
 159) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアミド、 30
 160) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 3-クロロサリチル酸アミド、
 161) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N'-アセチル-ヒドロキシプロリン、
 162) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キナルジン酸アミド、
 163) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キノリン-3-カルボキサミド、
 164) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キノリン-4-カルボキサミド、 40
 165) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1-イソキノリンカルボキサミド、
 166) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キノリン-6-カルボキサミド、
 167) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] キノリン-8-カルボキサミド、
 168) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 6-アセトアミドヘキサン酸アミド、
 169) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N 50

(15)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

- ・ アセチル- α -ロイシンアミド、
 170) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N
 ・ N'-ジ- α -プロピル-1-アラニンアミド、
 171) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N
 ・ α -アセチル-1-アスパラギンアミド、
 172) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] シ
 ノリン-4-カルボキサミド、
 173) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2
 -キノキサリンカルボキサミド、
 174) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 3 10
 -メチルインデン-2-カルボキサミド、
 175) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1
 -メチルインドール-2-カルボキサミド、
 176) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1
 -メチルインドール-3-カルボキサミド、
 177) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] イ
 ンダノロン-4-カルボキサミド、
 178) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 3
 -オキソ-1-インダンカルボキサミド、
 179) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1 20
 ・ 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸アミド、
 180) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2
 -インダニルアセトアミド、
 181) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 1
 -メチル-4-イミダゾールアセトアミド、
 182) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] ア
 レカイジンアミド、
 183) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 3
 -ベンゾイルプロピオンアミド、
 184) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 4 30
 -メトキシ桂皮酸アミド、
 185) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2
 -メトキシ桂皮酸アミド、
 186) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] ベ
 ンゾ[*b*]チオフェン-2-カルボキサミド、
 187) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 2
 -イソプロピル-2-フェニルアセトアミド、
 188) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] N
 ・ アセチルアントラニル酸アミド、
 189) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 4 40
 -アセトアミドベンズアミド、
 190) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 馬
 尿酸アミド、
 191) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル] 3
 -アセトアミドベンズアミド、
 192) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 4-メチ
 レンジオキシフェニルアセトアミド、
 193) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] ニコチン尿酸
 アミド、
 194) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-イソプロ 50

(16)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

- ボキシベンズアミド、
 195) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-(ジエチルアミノ)フロピオンアミド、
 196) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 5-ジメトキシベンズアミド、
 197) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 6-ジメトキシベンズアミド、
 198) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 4-ジメトキシベンズアミド、
 199) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 5-ジメトキシベンズアミド、
 200) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2-メトキシフェノキシアセトアミド、
 201) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 1-チミンアセトアミド、
 202) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] インドール-3-アセトアミド、
 203) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-(2-テノイル)-フロピオンアミド、
 204) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-クロロ-4-メトキシベンズアミド、
 205) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 5-メチルインドール-2-カルボキサミド、
 206) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 5-クロロ-2-メトキシベンズアミド、
 207) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 1-(2-カルボキシフェニル)ピロール、
 208) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-(1-H-ピロール-1-イル)ベンズアミド、
 209) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 1-メチル-3-インドールアセトアミド、
 210) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド、
 211) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
 212) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
 213) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
 214) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] クロモン-2-カルボキサミド、
 215) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド、
 216) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] クロモン-3-カルボキサミド、
 217) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボキサミド、
 218) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 1-フェニル-1-シクロペンタンカルボキサミド、
 219) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 3-ジク

(17)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

- ベンズアミド、
 220) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 4-ジク
 □□ベンズアミド、
 221) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 5-ジク
 □□ベンズアミド、
 222) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 2, 6-ジク
 □□ベンズアミド、
 223) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 4-ジク
 □□ベンズアミド、
 224) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 5-ジク 10
 □□ベンズアミド、
 225) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-オキソフ
 ェニルアミノ-2-アテン酸アミド、
 226) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-(ジメチ
 ルアミノ)桂皮酸アミド、
 227) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] N'-クロロ
 アセチル- α -1-2-アミノ- α -アチルアミド、
 228) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 3, 4-メチ
 レンジオキシ桂皮酸アミド、
 229) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 7-メトキシ 20
 ベンゾフラン-2-カルボキサミド、
 230) N-[3-カルバモイル-4, 5-ジメチル-チエン-2-イル] 4-ベンゾイ
 ルアチルアミド、
 231) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] ベンゾ[b]チオフ
 ェン-3-アセトアミド、
 232) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-ベンゾイル-
 β -アラニンアミド、
 233) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-アセチル- α -
 1-フェニルグリシンアミド、
 234) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-ベンゾイル- 30
 α -1-アラニンアミド、
 235) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-メチル馬尿酸
 アミド、
 236) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] α -ヒドロキシ馬尿
 酸アミド、
 237) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-(フラン-2-
 イル-アクリル)-グリシンアミド、
 238) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] (3, 5-ジメトキシ
 フェニル)アセトアミド、
 239) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3, 5-ジメトキシ 40
 -4-メチルベンズアミド、
 240) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] (2, 4-ジメトキシ
 フェニル)-アセトアミド、
 241) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-(2-チエノイ
 ル)アチルアミド、
 242) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 4-(メチルスルホ
 ニル)ベンズアミド、
 243) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] フェニルスルホニル
 アセトアミド、
 244) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3-インドールプロ 50

(18)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

- ビオンアミド、
 245) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3-(メチルスルホ
 ニル)ベンズアミド、
 246) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2-メチル-3-イ
 ンドールアセトアミド、
 247) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2-(メチルスルホ
 ニル)ベンズアミド、
 248) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 4-スルホンアミド
 ベンズアミド、
 249) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-メチル-1-フ 10
 ェニルピラゾール-4-カルボキサミド、
 250) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-メチル-3-フ
 ェニルイソキサゾール-4-カルボキサミド、
 251) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2-ヒドロキシ-5
 -(1,4-ピロール-1-イル)ベンズアミド、
 252) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 4-メチル-2-フ
 ェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキサミド、
 253) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-アセチル-d
 l-フェニルグリシンアミド、
 254) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 3-ジメトキシ 20
 桂皮酸アミド、
 255) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2-ベンズイミダゾ
 ールプロピオンアミド、
 256) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 5-ジメトキシ
 桂皮酸アミド、
 257) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3, 4-ジメトキシ
 桂皮酸アミド、
 258) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3, 5-ジメトキシ
 桂皮酸アミド、
 259) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 4-ジメトキシ 30
 桂皮酸アミド、
 260) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3-(3, 4-ジメ
 トキシフェニル)プロピオンアミド、
 261) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 9-フルオレンカル
 ボキサミド、
 262) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 6-クロロ(2H)
 -1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド、
 263) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] ε-マレイミドカフ
 ロン酸アミド、
 264) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-メトキシインド 40
 ール-2-カルボキサミド、
 265) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 3, 4-トリメ
 トキシベンズアミド、
 266) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 5-ヒドロキシインド
 ール-3-アセトアミド、
 267) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 2, 4, 5-トリメ
 トキシベンズアミド、
 268) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [50
 2, 3-c] ピリジン-2-イル] 3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、
 269) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [

(19)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

- 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 2, 4, 6-トリメトキシベンズアミド、
 270) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 3-クロロベンゾ[*b*] チオフェン-2-カルボキサ
 ミド、
 271) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 3-(フェニルスルホニル)アロピオンアミド、
 272) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 4-トルエンスルホニルアセトアミド、
 273) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 4-メチルスルホニルフェニルアセトアミド、 10
 274) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 5-フルオロインドール-3-アセトアミド、
 275) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 3-フタルイミド-アロピオンアミド、
 276) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 5-メトキシ-2-メチル-3-インドールアセトア
 ミド、
 277) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 5-メトキシ-1-インダノン-3-アセトアミド、
 278) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[20
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 5-(4-クロロフェニル)-2-フロアミド、
 279) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 6-クロロキヌレン酸アミド、
 280) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] N'-(4-クロロフェニル)マレアミド酸アミド、
 281) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] N'-ポートシルグリシンアミド、
 282) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 5-クロロインドール-2-カルボキサミド、
 283) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[30
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] N'-(1-ナフチル)マレアミド酸アミド、
 284) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 3-ヨードベンズアミド、
 285) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 4-ヨードベンズアミド、
 286) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] N-m-トリルフルアミド酸アミド、
 287) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] N'-アセチル-dl-ヒスチジン、
 288) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[40
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 3-アセトアミノ-6-アロモベンズアミド、
 289) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 2-アセトアミド-5-アロモベンズアミド、
 290) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 2-ヨードフェニルアセトアミド、
 291) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 4-ヨードフェニルアセトアミド、
 292) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[
 2, 3-c] ビリジンを2-イル] 8-(3-カルボキサミドアロピル)-1, 3-ジメ
 チルキサンチン、 50

(20)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

- 293) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]7-アプロモキヌレン酸アミド、
 294) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-ベンゾイル-dl-フェニルアラニンアミド、
 295) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]インドール-3-アチルアミド、
 296) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-クロロインドール-3-アセトアミド、
 297) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]dl-アスチオビオチン、
 298) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4,6-ジクロロインドール-2-カルボキサミド、
 299) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-ベンゾイル-ヒスチジンアミド、

10

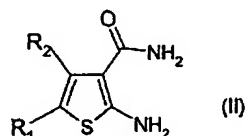
からなる群から選択された、場合によって薬学的に許容される塩の形である、請求項10記載の式(I)の化合物。

【請求項30】

請求項10記載の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフエン又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、式(II)：

【化19】

20



(式中、R₁及びR₂は、請求項10で定義された通りである)
 の化合物を、式(III)

R₃-COX (III)

(式中、R₃は、請求項10で定義された通りであり、そしてXは、ヒドロキシ又は適切な離脱基である) 30

の化合物と反応させること、および所望により、式(I)の2-アミノカルボニル-3-カルボキサミド-チオフエン誘導体を、式(I)の別のこのような誘導体に及び/又はそれらの塩に転化することを含む方法。

【請求項31】

式(III)中のX離脱基がハロゲン原子である、請求項30記載の方法。

【請求項32】

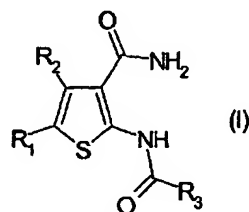
Xがヒドロキシ、塩素又は臭素である、請求項30記載の方法。

【請求項33】

式(I)：

40

【化20】



[式中、R₁及びR₂は、お互いから独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換され 50

(21)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

た、アリール、直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル若しくはアリール $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択された基であるか、又は、 R_1 及び R_2 は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒に、 $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p-$ 基（式中、 m 及び p は、それぞれ独立に、1 から 3 の整数であり、 n は 0 又は 1 であり、そして $m+n+p$ は 3 から 5 の整数であり、 R_4 は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル基である）を形成し、

R_3 は、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル又は $C_2 \sim C_8$ アルキルカルボニル、

ii) アリール、

iii) 3 から 7 員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 7 員の複素環

から選択された基である]

の 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩から選択された、2 種以上の化合物のライブラリー。

【請求項 34】

有効量の請求項 10 に定義された通りの式 (I) の 3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン並びに少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項 35】

更に、抗癌治療における同時、分離又は逐次使用のための併用製剤として、1 種以上の化学療法剤を含む、請求項 34 記載の医薬組成物。

【請求項 36】

抗癌治療における同時、分離又は逐次使用のための併用製剤として、請求項 10 記載の化合物又は請求項 34 に定義されたその医薬組成物及び 1 種以上の化学療法剤を含む、製品又はキット。

【請求項 37】

薬剤として使用するための、請求項 10 に定義された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

変化したプロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項 10 に定義された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 39】

腫瘍を治療するための請求項 38 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、キナーゼ阻害薬として活性のチオフェン誘導体に関し、更に特に、本発明は、3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物及び特に無調節 (*unregulated*) プロテインキナーゼに関連する疾患の治療における、治療薬としてのその使用に関する。

【0002】

プロテインキナーゼ (PK) の機能不全化は、多数の疾患の特徴である。ヒト癌に含まれる発癌遺伝子及び癌原遺伝子の大部分は、PK をコード化する。PK の増強された活性は、また、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾癬、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような、多数の非癌性疾患にも関係がある。

【0003】

PK は、また、炎症性状態並びにウイルス及び寄生虫の増殖にも関係がある。PK は、ま

10

20

30

40

50

(22)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

た、神経変性障害の病原及び発達に於いて重要な役割を演じる。

【0004】

PK機能不全化又は無調節に対する一般的な参照文献のために、例えば、*Current Opinion in Chemical Biology*、1999年、第3巻、第459-465頁を参照されたい。

【0005】

本発明の目的は、無調節プロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患のホストに対する薬剤として、治療に於いて有用である化合物を提供することである。

【0006】

他の目的は、多様なプロテインキナーゼ阻害活性が付与された化合物を提供することである。

【0007】

本発明者らは、幾つかの3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体が、多様なプロテインキナーゼ阻害活性を付与されており、これにより無調節プロテインキナーゼに付随する疾患の処置における治療で有用であることを見出した。

【0008】

更に特に、本発明の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体は、これらに限定されないが、
、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺（小細胞肺癌を含む）、食道、胆嚢、卵巣、
臓、胃、
部、甲状腺、前立腺及び皮膚（
平上皮細胞癌を含む）の
ような癌；白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫及びパーキット・リンパ腫を含むリンパ系の造血腫；急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄形成異常症候群及び前骨髄球性白血病を含む骨髄系の造血腫；線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉起源の腫；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経
腫及びシュワン細胞腫を含む中枢及び末梢神経系の腫；黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アkantoma、甲状腺小胞癌及びカボジ肉腫を含むその他の腫を含む、種々の癌の治療で有用である。

【0009】

細胞増殖の調節におけるPKの重要な役割のために、これらの3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体は、また、例えば、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾
、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような種々の細胞増殖異常症の治療で有用である。

【0010】

本発明の化合物は、*cdk5*がタウ蛋白質のリン酸化に含まれるという事実（*J. Biochem.*、第117巻、第741-749頁、1995年）によって示唆されるように、アルツハイマー病の治療で有用であり得る。

【0011】

本発明の化合物は、アポトーシスのモジュレーターとして、また、癌、ウイルス感染、HIV感染個体におけるAIDS発達の予防、自己免疫疾患及び神経変性異常症の治療で有用であり得る。

【0012】

本発明の化合物は、また、腫
起因性血管形成及び転移を阻害する際に有用であり得る。

【0013】

本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ（*cdk*）阻害薬として、また、例えば、異なったイソ型のプロテインキナーゼC、Met、PAK-4、PAK-5、 Σ C-1、STLK-2、DDR-2、オーロラ（Aurora）1、オーロラ2、Bub-1、PLK、Cdk1、Cdk2、HER₂、*raf*1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、IGF-R、VEGF-R、PI3K、wee1キナーゼ、S

10

20

30

40

50

(23)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

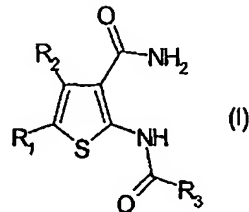
fc、Ab1、Akt、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nekのような他のプロテインキナーゼの阻害薬として有用であり、それら他のプロテインキナーゼに付随する疾患の治療で有効であろう。

【0014】

従って、本発明は、変化したプロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患の治療方法であって、それが必要な乳動物に、有効量の式(I)：

【0015】

【化21】



10

【式中、 R_1 及び R_2 は、お互いから独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル若しくはアリール $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択された基であるか、又は、 R_1 及び R_2 は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒に、 $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p$ -基（式中、 m 及び p は、それぞれ独立に、1から3の整数であり、 n は0又は1であり、そして $m+n+p$ は3から5の整数であり、 R_4 は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル基である）を形成し、

20

R_3 は、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル又は $C_2 \sim C_8$ アルキルカルボニル、

ii) アリール、

iii) 3から7員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の複素環

30

から選択された基である】

によって表される3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投薬することによる方法を提供する。

【0016】

上記の方法の好ましい態様に於いて、変化したプロテインキナーゼ活性によって起こる及び／又はこれに付随する疾患は、癌、細胞増殖異常症、アルツハイマー病、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神経変性異常症からなる群から選択される。

【0017】

治療することができる癌の特別の種類には、癌、平上皮細胞癌、骨髄系統又はリンパ系統の造血腫、間葉起源の腫、中枢及び末梢神経系の腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アカントーマ、甲状腺小胞癌及びカボジ肉腫が含まれる。

40

【0018】

上記の方法の他の好ましい態様に於いて、細胞増殖異常症は、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症からなる群から選択される。

【0019】

更に、本発明の方法は、腫起因性血管形成及び転移阻害を提供することができる。

【0020】

幾つかの3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体は、主として除

50

(24)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

草剤又は合成中間体として、そして僅かにのみ治療薬として、特に抗炎症薬として、当該技術分野で知られている。

【0021】

例えば、一般的参照のために、ケミカル・アブストラクツC. A. 第108巻(1988年):112332;第85巻(1976年):123697;第112巻(1990年):118758;DE-A-第4039734号及びFR-A-第2035767号を参照されたい。

【0022】

カデュス・ファーマシューティカル社(Cadus Pharmaceutical Co.)の名称での国際特許出願WO第98/54116号には、抗腫 活性を有するチオ 10
フェン誘導体が開示されている。

【0023】

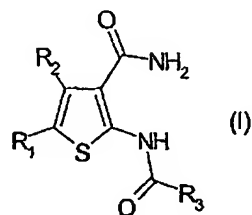
ファイザー・プロダクツ社(Pfizer Products Inc.)の名称での国際特許出願WO第00/71532号には、とりわけ、抗癌剤としてのウレイドーチオフェンであるチオフェン誘導体が開示されている。

【0024】

それら、本発明は、式(I):

【0025】

【化22】



20

【式中、R₁及びR₂は、お互いから独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖C₁~C₈アルキル若しくはアリールC₁~C₈アルキルから選択された基であるか、又は、R₁及びR₂は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒に、-(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p-基(式中、m及びpは、それぞれ独立に、1から3の整数であり、nは0又は1であり、そしてm+n+pは3から5の整数であり、R₄は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖C₁~C₈アルキル基である)を形成し、

R₃は、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖のC₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル又はC₂~C₈アルキルカルボニル、

ii) アリール、

iii) 3から7員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の 40
複素環

から選択された基である]

によって表される3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドチオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0026】

本発明の目的物である、式(I)の化合物は、非対称炭素原子を有してよく、それらラセミ混合物として又は個々の光学異性体として存在してよい。

【0027】

従って、式(I)の化合物の全ての可能な異性体及びそれらの混合物並びに代謝物及び薬物的に許容される生物前駆体(他の場合に、プロドラッグと呼ばれる)の両方並びにそれ 50

(25)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

を含む措置の治療方法も、本発明の範囲内である。

【0028】

本明細書で使用されるとき、他の方法で特定しない限り、用語「ハロゲン原子」によって、本発明者等は、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素原子を意図する。

【0029】

用語「直鎖又は分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル」によって、本発明者等は、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル等々のような基を意図する。

【0030】

用語「直鎖又は分枝鎖 $C_2 \sim C_8$ アルケニル基又は $C_2 \sim C_8$ アルキニル基」によって、本発明者等は、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-、2-又は3-ブテニル、イソブチレニル、エチニル、1-又は2-プロピニル、ブチリル等々を意図する。

【0031】

用語「3から7員の炭素環」によって、本発明者等は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル又はシクロヘプチルのような飽和又は部分的に不飽和のシクロアルキル基並びに架橋シクロアルキル基、例えば、ノルボルネンを意図する。

【0032】

用語「アリール」（そのまま又はアリールアルキル基として）によって、本発明者等は、モノ-、ビ-又はポリ-の、1から4個の環単位を有する炭素環式炭化水素並びに複素環式炭化水素又は単結合によってお互いに対して縮合若しくは結合されたもの（炭素環式環又は複素環式環の少なくとも1個は芳香族である）を意図する。

【0033】

アリール基の限定されない例は、例えば、フェニル、インダニル、ビフェニル、 α -又は β -ナフチル、フルオレニル、9, 10-ジヒドロアントラセニル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イミダゾリル、イミダゾビリジル、1, 2-メチレンジオキシフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピロリル-フェニル、フリル、フェニル-フリル、ベンゾテトラヒドロフラン、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、クロメニル、チエニル、ベンゾチエニル、イソインドリニル、ベンゾイミダゾリル、テトラゾリル、テトラゾリルフェニル、ピロリジニル-テトラゾリル、イソインドリニル-フェニル、キノリニル、イソキノリニル、2, 6-ジフェニル-ビリジル、キノキサリニル、ピラジニル、フェニル-キノリニル、ベンゾフラザニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1-フェニル-1, 2, 3-トリアゾリル等々である。

【0034】

用語「5から7員の複素環」（ここではアリール基とも呼ばれる芳香族複素環を包含する）によって、本発明者等は、更に、飽和又は部分的に不飽和の5から7員の炭素環（但し1個又は2個以上の炭素原子が、窒素、酸素及び硫黄のようなヘテロ原子によって置き換えられている）を意図する。

【0035】

任意にベンゾ縮合されているか又は更に置換されている、5から7員の複素環の例は、1, 3-ジオキサラン、ピラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロフラン、アサビシクロノナン等々である。

【0036】

R_1 、 R_2 及び R_3 置換基に与えられた上記意味に従って、上記の基の何れも、更に任意に、遊離位置の全てに於いて、ハロゲン、ニトロ、オキソ基(=O)、カルボキシ、シアノ、アルキル、過フッ素化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アミノ基並びに例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ウレイド、アルキルウレイド又はアリールウレイド；例

10

20

30

40

50

(26)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

えは、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノのようなカルボニルアミノ基及びその誘導体；例えば、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ又はアルキリデンアミノオキシのようなヒドロキシ基及びその誘導体；例えば、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルのようなカルボニル基及びその誘導体；アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルオキシ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル又はジアルキルアミノスルホニルのような硫化誘導体から選択された1個又は2個以上の基、例えば、1から6個の基によって置換されていてよい。続いて、適切なときにはいつでも、上記置換基のそれぞれは、1個又は2個以上の上記の置換基によって更に置換されていてよい。

【0037】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、無機酸又は有機酸、例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フロビオン酸、グリコール酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、イセチオン酸及びサリチル酸との酸付加塩並びに無機塩基又は有機塩基、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属、特に、ナトリウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウム水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩、非環式又は環式アミン、好ましくはメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン又はピペリジンとの塩である。

【0038】

式(I)の本発明の好ましい化合物は、 R_1 及び R_2 が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は場合によって置換されたアリール若しくはアリール $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択され、そして R_3 が前記報告された意味を有する化合物である。

【0039】

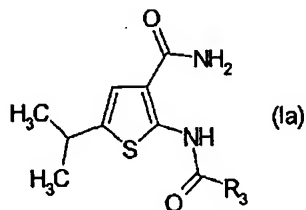
また、 R_1 及び R_2 が共に、 $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p$ -基を形成し、 n が0又は1であり、存在する場合 R_4 が $C_1 \sim C_4$ アルキル基、好ましくはメチルであり、 $m+n+p$ が4であり、そして R_3 が前記報告された意味を有する、式(I)の化合物も好ましい。

【0040】

式(I)の上記の化合物の内、下記の式(Ia)：

【0041】

【化28】



(式中、 R_3 は前記定義された通りである)

の、 R_1 がイソプロピルであり、そして R_2 が水素であるものが特に好ましい。

【0042】

式(I)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ib)：

【0043】

【化24】

10

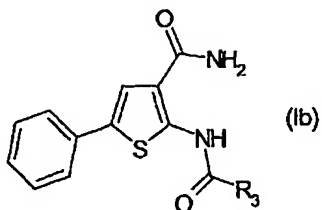
20

30

40

(27)

JP 2004 501146 A 2004.1.15



(式中、 R_3 は前記定義された通りであるが、 R_3 は、メチル、フェニル、2-カルボキシエチル、2-チエニル、2-フリル、ピロリジン-1-イル-メチル又はピペリジル-1-イル-メチル以外である)

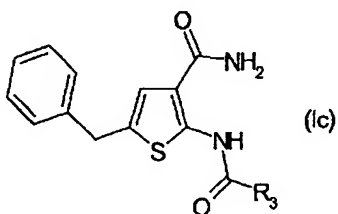
の、 R_1 がフェニルであり、そして R_2 が水素であるものである。

【0044】

式(1)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(1c)：

【0045】

【化25】



(式中、 R_3 は前記定義された通りである)

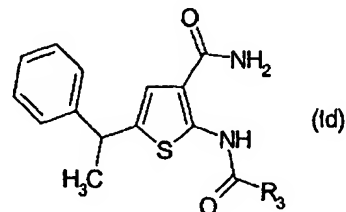
の、 R_1 がフェニルメチルであり、そして R_2 が水素であるものである。

【0046】

式(1)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(1d)：

【0047】

【化26】



(式中、 R_3 は前記定義された通りである)

の、 R_1 が1-フェニル-エチルであり、そして R_2 が水素であるものである。

【0048】

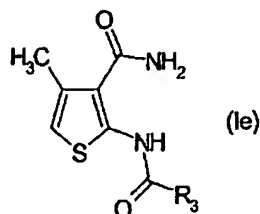
式(1)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(1e)：

【0049】

【化27】

(28)

JP 2004 501146 A 2004.1.15



(式中、 R_3 は前記定義された通りであるが、 R_3 は、 n -プロピル、 n -ブチル又は場合によって更に置換されたニトロフェニル以外である)

10

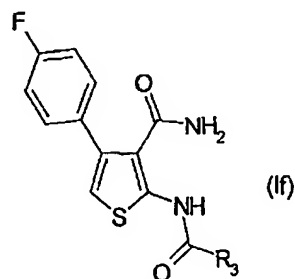
の、 R_1 が水素であり、そして R_2 がメチルであるものである。

【0050】

式(I)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(I f) :

【0051】

【化28】



20

(式中、 R_3 は前記定義された通りである)

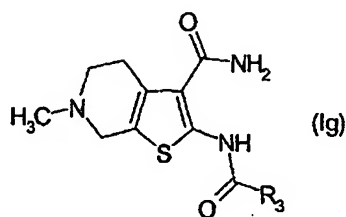
の、 R_1 が水素であり、そして R_2 が4-フルオロフェニルであるものである。

【0052】

式(I)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(I g) :

【0053】

【化29】



(式中、 R_3 は前記定義された通りであるが、 R_3 は、エトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル又はメチルカルボニルメチル以外である)

40

の、 R_1 及び R_2 が共に、 $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p$ -基(式中、 m は2であり、 n 及び p は共に1であり、 R_4 はメチルである)を形成するものである。

【0054】

R_3 がメチル又はフェニルである式(I b)の上記の化合物は、J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1 (1987年)、第7巻、第1457-63頁に、合成中間体として開示されており、 R_3 が2-カルボキシエチルである式(I b)の化合物は、ケミカル・アストラクツC. A. 第113巻(1990年):40617に、合成中間体として報告されており、 R_3 が、2-チエニル、2-フリル、ピロリジノー1-イル-メチル又はピペリジル-1-イル-メチルである式(I b)の化合物は、全て市販の

50

(29)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

化合物として既知である。

【0055】

R₃ が n-プロピル又は n-ブチルである式 (Ie) の上記の化合物は、大正製薬株式会社による国際特許出願 WO 第 93/03040 号に開示されており、R₃ が場合によって更に置換されたニトロフェニル基である式 (Ie) の化合物は、ケミカル・アブストラクツ C. A. 第 125 巻 (1996 年) : 168012 に、合成中間体として開示されている。

【0056】

R₃ が、エトキシカルボニル (-COOEt)、エトキシカルボニルメチル (-CH₂-COOEt) 又はメチルカルボニルメチル (-CH₂-CO-CH₃) である式 (I₉) の上記の化合物は、ケミカル・アブストラクツ C. A. 第 112 巻 (1990 年) : 216410 に報告されているように、化学中間体として既知である。

【0057】

本発明の好ましい化合物の全ては、薬学的に許容される塩、例えば、臭化水素酸塩又は塩酸塩の形で適しているときはいつでも、ここで、方法限定生成物として、即ち、例えば、定義された方法により得ることができる式 (I) の生成物として、便利に示され、定義される。

【0058】

更に特に、本発明の特別の好ましい化合物 (I) は、例えば、コンビナトリアルケミストリー技術により、表 I に記載したような式 (II) のアミノ-チオフェン誘導体のそれぞれと、表 II に記載したような式 R₃-COOH (III) のカルボン酸誘導体の何れか 1 種との反応により得ることができる化合物である。

【0059】

【表 1】

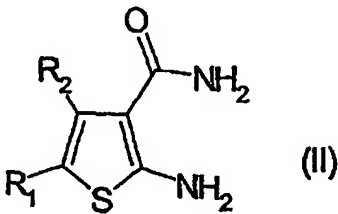
10

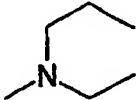
20

(30)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

表 I
式 (II) のアミノチオフエン誘導体



R ₁	R ₂
イソプロピル	水素
フェニル	水素
フェニルメチル	水素
1-フェニルエチル	水素
メチル	メチル
水素	メチル
水素	4-フルオロフェニル
-(CH ₂) ₄ -	
-CH ₂ N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	
	

【 0 0 6 0 】
【 表 2 】

(31)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

表 II

式 R_3-COOH (III) のカルボン酸誘導体

番号	R_3-COOH	番号	R_3-COOH
1.	酢酸	5.	シクロヘキサンカルボン酸
2.	7°ピコリン酸	6.	イソ酪酸
3.	2-フチン酸	7.	3,3-ジメチルアクリル酸
4.	シアノ酢酸	8.	2-ケト酪酸
9.	N,N-ジメチルグリシン	45.	ウロニン酸
10.	3-クロロ7°ピコリン酸	46.	2-メルピラジン-5-カルボン酸
11.	ピロール-2-カルボン酸	47.	5-ホルホルネン-2-カルボン酸
12.	1-シアノシクロヘキサンカルボン酸	48.	2-フルロ安息香酸
13.	ピロール-3-カルボン酸	49.	3-フルロ安息香酸
14.	4-ピラゾールカルボン酸	50.	4-フルロ安息香酸
15.	イミダゾール-4-カルボン酸	51.	3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸
16.	シクロヘキサンカルボン酸	52.	チオフェン-2-酢酸
17.	N-アセチルグリシン	53.	チオフェン-3-酢酸
18.	安息香酸	54.	3-シクロヘキシル7°ピコリン酸
19.	ピコリン酸	55.	シクロヘキサンカルボン酸
20.	ニコチン酸	56.	2,2-ジメチルヘキサ酸
21.	イソニコチン酸	57.	α -(イソ7°ピコリンアミノキシ)7°ピコリン酸
22.	2-ピラジンカルボン酸	58.	N,N-ジメチルスクシニミド酸
23.	1-メルピロール-2-カルボン酸	59.	フェニル7°ピコリン酸
24.	3-メル-2-フル酸	60.	N-カルバミル-DL- α -アミノ-N-酪酸
25.	5-メルイソキサゾール-4-カルボン酸	61.	3-シアノ安息香酸
26.	3-メルイソキサゾール-4-カルボン酸	62.	4-シアノ安息香酸
27.	5-メルイソキサゾール-3-カルボン酸	63.	N-メル-L-7°ピコリン水合物
28.	3-アミロピラゾール-4-カルボン酸	64.	トランス-桂皮酸
29.	チオフェン-2-カルボン酸	65.	3-(3-ピリジル)アクリル酸
30.	チオフェン-3-カルボン酸	66.	3-(4-ピリジル)アクリル酸
31.	シクロヘキシル酢酸	67.	2,3-ジメチル安息香酸
32.	DL-ピロクタルミン酸	68.	2,4-ジメチル安息香酸
33.	1-(アミカルボニル)-1-シクロヘキサンカルボン酸	69.	2,5-ジメチル安息香酸
34.	N-ME-PRO-OH	70.	2,6-ジメチル安息香酸
35.	2-イミダゾリトニン-4-カルボン酸	71.	3,4-ジメチル安息香酸
36.	N-アセチル-DL-アラニン	72.	3,5-ジメチル安息香酸
37.	3-ウレイト7°ピコリン酸	73.	2-フェニル7°ピコリン酸
38.	o-トルイル酸	74.	ヒドロ桂皮酸
39.	m-トルイル酸	75.	o-トルイル酢酸
40.	p-トルイル酸	76.	m-トルイル酢酸

10

20

30

40

(32)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

41.	フェニル酢酸	77.	p-トル酢酸
42.	サリチル酸	78.	3-ヒドロキシベンゾ酸
43.	3-ヒドロキシ安息香酸	79.	o-アズ酸
44.	4-ヒドロキシ安息香酸	80.	3-メチルサリチル酸
81.	4-メチルサリチル酸	117.	インドール-5-カルボン酸
82.	5-メチルサリチル酸	118.	インドール-4-カルボン酸
83.	3-メチル安息香酸	119.	インドール-6-カルボン酸
84.	3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸	120.	ベンゾフラン-2-カルボン酸
85.	p-アズ酸	121.	5-ベンゾイミダゾールカルボン酸
86.	フェノキシ酢酸	122.	イタゾン-3-カルボン酸
87.	2-ヒドロキシフェニル酢酸	123.	1-フェニル-1-シクロペンタカルボン酸
88.	3-ヒドロキシフェニル酢酸	124.	α -メチル桂皮酸
89.	4-ヒドロキシフェニル酢酸	125.	4-イタゾン酢酸塩酸塩
90.	DL-マンデル酸	126.	6-カルボキシルアリ
91.	3-ヒドロキシ-o-トルイル酸	127.	2-アセチル安息香酸
92.	α -フルオロフェニル酢酸	128.	4-アセチル安息香酸
93.	2-フルオロフェニル酢酸	129.	o-クマル酸
94.	3-フルオロフェニル酢酸	130.	3-ヒドロキシ桂皮酸
95.	4-フルオロフェニル酢酸	131.	4-ヒドロキシ桂皮酸
96.	3-(2-チエニル)アクリル酸	132.	p-クマル酸
97.	3-(3-チエニル)アクリル酸	133.	4-イソプロピル安息香酸
98.	3-(2-チエニル)プロパノ酸	134.	2-(3,5-キシリル)酢酸
99.	シクロヘキシル酢酸	135.	7タラミト酸
100.	2-クロロ安息香酸	136.	3-ジメチルアミノ安息香酸
101.	3-クロロ安息香酸	137.	4-ジメチルアミノ安息香酸
102.	4-クロロ安息香酸	138.	2-ジメチルアミノ安息香酸
103.	N-プロピルマレアミト酸	139.	ヒパニル酸
104.	N-アセチル-DL-アミノアリ	140.	α -フルオロ桂皮酸
105.	AC-DL-PRO-OH	141.	3-メチル-4-メチル安息香酸
106.	1-ヒドロキシベンゾ酸	142.	4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸
107.	2-クロロニコチン酸	143.	ベンゾルキシン酢酸
108.	6-クロロニコチン酸	144.	4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩
109.	N-カルハモイルマレアミト酸	145.	3-メチルサリチル酸
110.	N-(アセチル)ケリシン	146.	4-メチルサリチル酸
111.	N-アセチル-DL-ハリン	147.	5-メチルサリチル酸
112.	N-カルハミル-DL-ノルハリン	148.	3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸
113.	N-カルハミル-DL-ハリン	149.	ハニリン酸
114.	DL-アラニル-DL-アラニン	150.	4-ヒドロキシフェノキシ酢酸
115.	インドール-2-カルボン酸	151.	6-メチルサリチル酸
116.	インドール-3-カルボン酸	152.	N-(2-フロイル)ケリシン

10

20

30

40

(33)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

153.	β -メレイト [°] ピ [°] ン 酸	188.	アルカイン塩酸塩
154.	3,4-ジ [°] ヒト [°] ロ-2,2-ジ [°] メチル-4-オキソ-2H-ピ [°] ラン-6-カル [°] ボン 酸	189.	3-ベンゾ [°] イル [°] ピ [°] ン 酸
155.	5-アセチルチオフェン-2-カル [°] ボン 酸	190.	4-メチル桂皮酸
156.	1-アセチルピ [°] ペリジ [°] ン-4-カル [°] ボン 酸	191.	2-メチル桂皮酸
157.	1-ナフト [°] 酸	192.	ベンゾ [°] [b]チオフェン-2-カル [°] ボン 酸
158.	2-ナフト [°] 酸	193.	2-イソ [°] ピ [°] ル-2-フェニル酢酸
159.	4-クロロサリチル 酸	194.	N-アセチルアントラニル 酸
160.	5-クロロサリチル 酸	195.	4-アセト [°] 安息香酸
161.	3-クロロ-4-ヒト [°] ロキシ安息香酸	196.	馬尿酸
162.	3-クロロサリチル 酸	197.	3-アセト [°] 安息香酸
163.	AC-HYP-OH	198.	N-クロロアセチル-DL-2-アミノ-N-酪酸
164.	キナリン 酸	199.	3,4-メレンジ [°] オキシフェニル 酢酸
165.	キノリン-3-カル [°] ボン 酸	200.	ニコチン尿酸
166.	キノリン-4-カル [°] ボン 酸	201.	4-イソ [°] ロ [°] キシ安息香酸
167.	1-イキノリ [°] カル [°] ボン 酸	202.	3-(ジ [°] エチルアミ [°]) [°] ピ [°] ン 酸塩酸塩
168.	キノリン-6-カル [°] ボン 酸	203.	2,5-ジ [°] メチル安息香酸
169.	キノリン-8-カル [°] ボン 酸	204.	2,6-ジ [°] メチル安息香酸
170.	6-アセト [°] アミ [°] ヘキソ 酸	205.	3,4-ジ [°] メチル安息香酸
171.	N-アセチル-DL-ロ [°] シ [°] ン	206.	3,5-ジ [°] メチル安息香酸
172.	N,N-ジ [°] -n- [°] ピ [°] ル-L-アラ [°] ニ [°] ン	207.	2-メチルフェノ [°] キシ酢酸
173.	N- α -アセチル-L-アス [°] ハラ [°] キ [°] ン	208.	チシ [°] -1-酢酸
174.	シノリン-4-カル [°] ボン 酸	209.	3-(2-フェニル)- [°] ピ [°] ン 酸
175.	2-キノキサリ [°] カル [°] ボン 酸	210.	3-クロロ-4-メチル安息香酸
176.	3-メチルインテ [°] ン-2-カル [°] ボン 酸	211.	5-クロロ-2-メチル安息香酸
177.	イント [°] -ル-3-酢酸	212.	1-(2-カル [°] キ [°] フェニル)ピ [°] ロ [°] ル
178.	1-メチルイント [°] -ル-2-カル [°] ボン 酸	213.	4-(III-ピ [°] ロ [°] -1-ル)安息香酸
179.	5-メチルイント [°] -ル-2-カル [°] ボン 酸	214.	3-イント [°] -ル [°] ピ [°] ン 酸
180.	1-メチルイント [°] -ル-3-カル [°] ボン 酸	215.	2-メチル-3-イント [°] -ル 酢酸
181.	インタ [°] ソ [°] ロ [°] ン-4-カル [°] ボン 酸	216.	1-メチル-3-イント [°] -ル 酢酸
182.	3-オキソ-1-インタ [°] ン [°] カル [°] ボン 酸	217.	2-(トリフル [°] ロメチル)安息香酸
183.	2-メチル-1H-ベンゾ [°] イミタ [°] ソ [°] -ル-5-カル [°] ボン 酸	218.	3-(トリフル [°] ロメチル)安息香酸
184.	1,2,3,4-テトラ [°] ト [°] ロ-2-ナフト [°] 酸	219.	4-(トリフル [°] ロメチル)安息香酸
185.	2-インタ [°] ニル 酢酸	220.	クロモ [°] -2-カル [°] ボン 酸
186.	1-メチル-4-イミタ [°] ソ [°] -ル 酢酸塩酸塩	221.	クロモ [°] -3-カル [°] ボン 酸
187.	5-ヒト [°] ロキシイント [°] -ル-2-カル [°] ボン 酸	222.	3-ヒト [°] ロキシ-2-キノキサリ [°] カル [°] ボン 酸
223.	2-ベンゾ [°] イミタ [°] ソ [°] -ル [°] ピ [°] ン 酸	258.	5-メチル-3-フェニルイキサ [°] ソ [°] -ル-4-カル [°] ボン 酸
224.	1-フェニル-1-シクロペンタ [°] ン [°] カル [°] ボン 酸	259.	2-ヒト [°] ロキシ-5-(1H-ピ [°] ロ [°] -1-ル)安息香酸
225.	2,3-ジ [°] クロ [°] 安息香酸	260.	4-メチル-2-フェニル-1,2,3-トリア [°] ド [°] -ル-5-カル [°] ボン 酸

10

20

30

40

(34)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

226.	2,4-ジクロロ安息香酸	261.	イントール-3-酪酸
227.	2,5-ジクロロ安息香酸	262.	AC-DL-PHE-OH
228.	2,6-ジクロロ安息香酸	263.	2,3-ジメチル桂皮酸
229.	3,4-ジクロロ安息香酸	264.	2,5-ジメチル桂皮酸
230.	3,5-ジクロロ安息香酸	265.	3,4-ジメチル桂皮酸
231.	5-メチルイントール-2-カルボン酸	266.	3,5-ジメチル桂皮酸
232.	5-ヒドロキシイントール-3-酢酸	267.	2,4-ジメチル桂皮酸
233.	4-オキソ-4-フェニルアミノ-2-フテン酸	268.	4-クロロイントール-3-酢酸
234.	4-(ジメチルアミノ)桂皮酸	269.	3-(3,4-ジメチルフェニル)フタル酸
235.	3,4-メチレンジオキサン桂皮酸	270.	9-フルorenカルボン酸
236.	7-メチルヘンソフテン-2-カルボン酸	271.	6-クロロ(2H)-1-ヘンソフテン-3-カルボン酸
237.	4-ヘンソフル酪酸	272.	ϵ -アラミトカプロン酸
238.	ヘンソ [b]チオフェン-3-酢酸	273.	2,3,4-トリメチル安息香酸
239.	5-フルオロイントール-3-酢酸	274.	2,4,5-トリメチル安息香酸
240.	N-ヘンソイル- β -アラニン	275.	3,4,5-トリメチル安息香酸
241.	AC-DL-PHG-OH	276.	2,4,6-トリメチル安息香酸
242.	BZ-ALA-OH	277.	3-クロロヘンソ [b]チオフェン-2-カルボン酸
243.	N-メチル馬尿酸	278.	3-(フェニルホル)フタル酸
244.	o-ヒドロキシ馬尿酸	279.	4-トルエンホル酪酸
245.	FA-GLY-OH	280.	4-メチルホルフェニル酪酸
246.	5-クロロイントール-2-カルボン酸	281.	D-テラチヒオソ
247.	(3,5-ジメチルフェニル)酪酸	282.	3-フルイミト-フタル酸
248.	3,5-ジメチル-4-メチル安息香酸	283.	5-メチル-2-メチル-3-イントール酪酸
249.	(2,4-ジメチルフェニル)酪酸	284.	5-メチル-1-インタノ-3-酢酸
250.	N-アセチル-L-ヒスチジン	285.	5-(4-クロロフェニル)-2-フタル酸
251.	5-(2-チニル)酪酸	286.	6-クロロキスレン酸
252.	4-(メチルホル)安息香酸	287.	N-(4-クロロフェニル)アラミト酸
253.	フェニルホル酪酸	288.	N-p-トシルグリシン
254.	3-(メチルホル)安息香酸	289.	4,6-ジクロロイントール-2-カルボン酸
255.	2-(メチルホル)安息香酸	290.	N-(1-ナフチル)アラミト酸
256.	4-カルボキシヘンソホルアミト	291.	3-ヨト安息香酸
257.	5-メチル-1-フェニルヒラゾール-4-カルボン酸	292.	4-ヨト安息香酸
293.	N-m-トリフルアミト酸	298.	4-ヨトフェニル酪酸
294.	3-アセチル-6-フルト安息香酸	299.	8-(3-カルボキシアピル)-1,3-ジメチルキナリン
295.	2-アセチル-5-フルト安息香酸	300.	7-フルキスレン酸
296.	BZ-HIS-OH	301.	N-ヘンソイル-DL-フェニルアラニン
297.	2-ヨトフェニル酪酸	-	

10

20

30

40

【 0 0 6 1 】

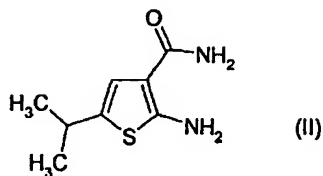
更に特に、ここで、式 (I I) :

【 0 0 6 2 】

【 化 3 0 】

(35)

JP 2004 501146 A 2004.1.15



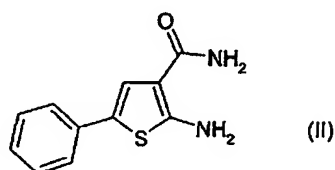
の 2-アミノチオフェン誘導体を、表 I I に列挙したカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【 0 0 6 3 】

また、式 (I I) :

【 0 0 6 4 】

【 化 3 1 】



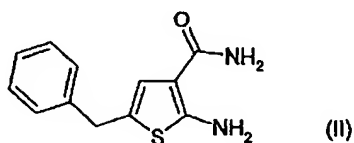
の 2-アミノチオフェン誘導体を、酢酸、安息香酸又はチオフェン-2-カルボン酸以外の、表 I I に列挙したカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【 0 0 6 5 】

また、式 (I I) :

【 0 0 6 6 】

【 化 3 2 】



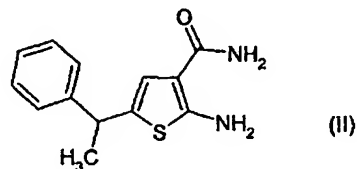
の 2-アミノチオフェン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【 0 0 6 7 】

また、式 (I I) :

【 0 0 6 8 】

【 化 3 3 】



の 2-アミノチオフェン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【 0 0 6 9 】

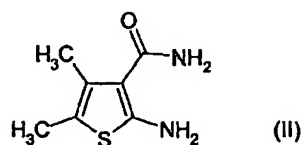
(36)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

また、式 (I I) :

【0070】

【化34】



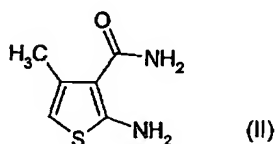
の2-アミノチオフエン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか1種と反応させること
を含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【0071】

また、式 (I I) :

【0072】

【化35】



20

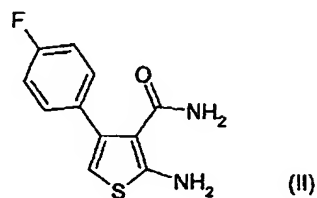
の2-アミノチオフエン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか1種と反応させること
を含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【0073】

また、式 (I I) :

【0074】

【化36】



30

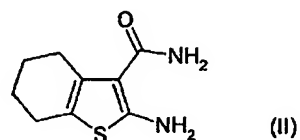
の2-アミノチオフエン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか1種と反応させること
を含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【0075】

また、式 (I I) :

【0076】

【化37】



40

の2-アミノチオフエン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか1種と反応させること
を含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。

【0077】

50

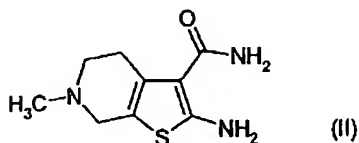
(37)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

また、式 (I I) :

【0078】

【化38】



の2-アミノチオフェン誘導体を、表 I I のカルボン酸のいずれか1種と反応させること
を含む方法によって得ることができる、式 (I) の新規な化合物が提供される。 10

【0079】

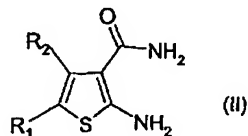
前記のように、本発明の別の目的は、式 (I) の3-アミノカルボニル-2-カルボキサ
ミドチオフェン誘導体の製造方法である。

【0080】

式 (I) の化合物及びその塩は、例えば、式 (I I) :

【0081】

【化39】



20

の化合物を、式 (I I I)

$R_3 - COX$ (I I I)

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、前記定義された通りであり、そして X は、ヒドロキシ基
又は適切な離脱基である)

の化合物と反応させること、および所望により、式 (I) の2-アミノカルボニル-3-
カルボキサミドチオフェン誘導体を式 (I) の別のこのような誘導体に及び/又はそれ
らの塩に転化することを含む方法によって得ることができる。 30

【0082】

式 (I I I) の化合物内の特別の離脱基 X の例は、ハロゲン原子である。

【0083】

好ましくは、 X はヒドロキシ、塩素又は臭素である。

【0084】

上記の方法に従って製造された式 (I) の化合物が、異性体の混合物として得られる場合
、一般的技術に従って実施される式 (I) の単独異性体へのそれらの分離は、なお本発明
の範囲内である。

【0085】

同様に、当該技術分野で既知の手順に従った、それらの対応する塩の遊離化合物 (I) へ
の転化は、なお本発明の範囲内である。

【0086】

上記の方法は、既知の方法に従って実施することができる類似方法である。

【0087】

式 (I I) の化合物と式 (I I I) (式中、 X はヒドロキシである) のカルボン酸との間
の反応は、例えば、カルボジイミド、即ち、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、
1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エ
チルカルボジイミド、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチル
ポリスチレン又はN-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-メチルポリスチレンのよう 50

(38)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

なカップリング剤の存在下で、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン又はN, N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-10℃から還流までの範囲内の温度で、適切な時間、即ち、約30分から約96時間、実施することができる。該反応は、任意に、適切な触媒、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在下で又はN-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような別のカップリング剤の存在下で実施される。

【0088】

式(I I)の化合物と式(I I I)の化合物との間の反応は、また、例えば、混合無水物方法により、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンのような第三級塩基の存在下で、例えば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-30℃から室温までの範囲内の温度で、クロロギ酸エチル、イソブチル又はイソプロピルのようなクロロギ酸アルキルを使用することにより実施することができる。

【0089】

式(I I)の化合物と式(I I I) (式中、Xは適切な離脱基である)のカルボン酸誘導体との間の反応は、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンのような第三級塩基の存在下で、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はN, N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-10℃から還流までの範囲内の温度で実施することができる。

【0090】

また、式(I)の化合物の、式(I)の他の化合物への任意の転化は、既知の方法に従って実施することができる。

【0091】

一例として、アルキルチオ基又はアリールチオ基を、ジクロロメタン又はクロロホルムのような適切な溶媒中で、約-5℃と室温との間で変化する温度で、例えば、m-クロロ過安息香酸との反応により、対応するアルキルスルホニル基及びアリールスルホニル基に転化することができる。

【0092】

式(I)の化合物の任意の塩化又はその塩の遊離化合物への転化並びに単一異性体への異性体の混合物の分離は、全て、一般的な方法により実施することができる。

【0093】

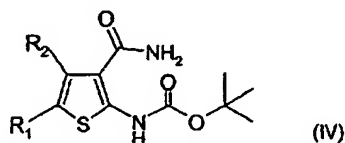
本発明の方法目的に従った式(I I)及び(I I I)の化合物は、既知の化合物であるか又は既知の方法に従って得ることができる。

【0094】

例えば、式(I I) (式中、R₁ 及びR₂ は前記定義された通りである)の化合物は、式(I V) :

【0095】

【化40】



の化合物から、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンのような適切な溶媒中で、-10℃と還流との間で変化する温度で、約1時間～約24時間の範囲内の時間、有機酸又は無機酸、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸で処理することにより得ることができる。

【0096】

次に、式(I V)の化合物は、式(V) (式中、R₁ 及びR₂ は前記定義された通りであ

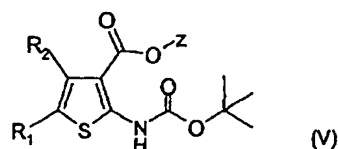
(39)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

リ、Zは、塩素、メトキシ又はエトキシである）：

【0097】

【化41】



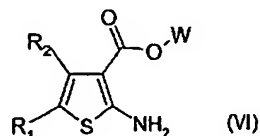
の対応するカルボキシル誘導体を、ジオキサン、ジクロロメタン又はアセトニトリルのような適切な溶媒中で、アンモニアで処理することによって得ることができる。また、式(V)の化合物の、式(V)の他の化合物への任意の転化は、既知の方法に従って実施することができる。

【0098】

式(V)の化合物は、対応するアミノ誘導体(VI)（式中、R₁及びR₂は前記定義された通りであり、Wはメトキシ又はエトキシである）：

【0099】

【化42】



を、ジオキサン、ジクロロメタン又はアセトニトリルのような適切な溶媒中で、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンのようなプロトン捕獲剤の存在下で、0℃から還流までの範囲内の温度で、ジセーブチルジカルボナートで処理することによって得ることができる。

【0100】

式(VI)の化合物は、市販されている化合物であるか又は例えば、Chem. Ber., 1966年、第99巻、第94頁及びJ. Med. Chem., 1981年、第24巻、第878頁に記載されているような、既知の方法論に従って、市販の前駆体から製造することができる。

【0101】

式中、Xが前記定義された通りの離脱基である式(III)の化合物は、一般的な技術に従って、式中、Xがヒドロキシである式(III)の対応するカルボン酸から得ることができる。

【0102】

本発明の方法目的に従って式(I)の化合物を製造するとき、望まない副反応を起こし得る、出発物質又はその中間体の両方の中の任意の官能基を、一般的な技術に従って適切に保護することが必要である。

【0103】

同様に、これらの後者の遊離脱保護化合物への転化を、既知の手順に従って行うことができる。

【0104】

本発明の式(I)の化合物を、当該技術分野で広く知られているコンビナトリアルケミストリー技術に従って、式(II)の化合物と式(III)の化合物との間の前記の縮合反応を、連続方式で実施することによって製造した。

【0105】

一例として、本発明の化合物は、R₁及びR₂が、例えば、表Iに記載したように前記定

(40)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

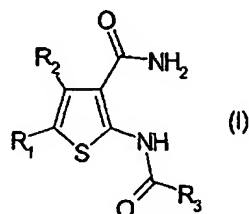
義された通りである式 (I I) のアミノ誘導体のそれぞれを、 R_3 が前記定義された通りである、表 I I による式 (I I I) のカルボン酸のそれぞれ又は X が離脱基であるこれらの誘導体と反応させることによって製造することができる。

【0106】

従って、本発明の別の目的物は、2種又は3種以上の、式 (I) :

【0107】

【化43】



10

〔式中、 R_1 及び R_2 は、お互いから独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル若しくはアリール $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択された基であるが、又は、 R_1 及び R_2 は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒に、 $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p$ -基 (式中、 m 及び p は、それぞれ独立に、1から3の整数であり、 n は0又は1であり、そして $m+n+p$ は3から5の整数であり、 R_4 は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル基である) を形成し、

20

R_3 は、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル又は $C_2 \sim C_8$ アルキルカルボニル、

ii) アリール、

iii) 3から7員の炭素環、

iv) 窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の複素環

から選択された基である]

30

の3-アミノカルボニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩のライブラリーである。

【0108】

薬理学

式 (I) の化合物は、cdkノサイクリン阻害薬として活性であり、それで、腫細胞の無調節増殖を制限するために有用であり、それで、例えば、癌、例えば乳癌、肺癌、癌、結腸癌、卵巣及び子宮内膜腫、肉腫、例えば軟組織及び骨肉腫並びに例えば白血病のような血液癌のような、種々の腫の措置における治療で有用である。

【0109】

更に、式 (I) の化合物は、また、乾、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような他の細胞増殖異常症の治療に於いて並びにアルツハイマー病の治療に於いて有用である。

40

【0110】

推定プロテインキナーゼ阻害薬の阻害活性及び選択された化合物の効能を、マルチスクリーン (MultiScreen) -PH96ウエルプレート (ミリポア (Millipore)) (ここでは、ホスホセルロース紙を各ウエルの底に置き、洗浄/過工程の後で、正に帯電した基質の結合を可能にする) の使用に基づくアッセイの方法により決定した。

【0111】

放射能標識したホスファート単位が、セリン/トレオニンキナーゼによって、フィルター

50

(41)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

結合したヒストンに転移されたとき、発光した光をシンチレーションカウンターで測定した。

【0112】

cdk2/サイクリンA活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液（トリスHCl 10mM PH7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT）の最終体積中の、1.5μMヒストンH1基質、25μM ATP（0.2uCi P³³γ-ATP）、30nMのバキュロウイルス共発現したcdk2/サイクリンA、10μM阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で10分間インキュベーションした後、20μLのEDTA120mMによって反応を停止させた。

10

【0113】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートに、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

【0114】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラント（Scintillant）を添加し、³³P標識化ヒストンH1を、トッパークラウド（TOP-Count）装置内での放射能カウントにより検出した。

【0115】

結果：データを解析し、酵素の全活性（=100%）に対する阻害%として表した。

20

【0116】

≥50%の阻害を示す全ての化合物を、効力（IC₅₀）及びK_i計算による阻害薬の動的プロフィールを研究し、定義するために、更に解析した。

【0117】

IC₅₀決定：使用したプロトコルは、上記のものと同じであり、阻害薬を、0.0045から10μMの範囲内の異なった濃度で試験した。実験データを、コンピュータプログラム「グラフパド・プリズム（GraphPad Prism）」により、4パラメーター論理式：

$$Y = \text{ボトム} + (\text{トッパークラウド} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((10^{\log \text{IC}_{50}} - X) * \text{勾配}))}$$

30

（式中、Xは阻害薬濃度の対数であり、Yは応答である；Yはボトムで出発し、8字形でトップの方に進む）

を使用して解析した。

【0118】

K_i計算：ATP及びヒストンH1基質の濃度の何れも変化させた。ATP（比例的に希釈したP³³γ-ATPを含有する）について4、8、12、24、48μM及びヒストンについて0.4、0.8、1.2、2.4、4.8μMを、二つの異なった適切に選択された阻害薬濃度の不存在下及び存在下で使用した。

【0119】

実験データを、K_i決定用のコンピュータプログラム「シグマプロット（SigmaPlot）」により、ランダム二反応剤系式（random bi reactant system equation）：

40

【0120】

【数1】

(42)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

$$V_{\max} \frac{(A)(B)}{aKAKB}$$

$$v = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + \frac{(A)(B)}{aKAKB}}$$

(式中、A=ATP及びB=ヒストンH1)
を使用して解析した。

【0121】

更に、選択された化合物を、細胞サイクル(cdk2/サイクリンE、cdk1/サイクリンB1、cdk4/サイクリンD1)に厳密に関連するセリン/トレオニンキナーゼのパネル上でキャラクタリゼーションし、またMAPK、PKA、EGFR、IGF1-R、Cdc7/dbf4及びオーロラ-2上での特異性についてもキャラクタリゼーションした。

【0122】

cdk2/サイクリンE活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液(トリスHCl 10mM PH7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.2mM/ml BSA)の最終体積中の、1.5μMヒストンH1(シグマ(Sigma) #H-5505)基質、25μM ATP(0.2μCi P³³γ-ATP)、15nMのパキュロウイルス共発現したcdk2/GST-サイクリンE、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で10分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

【0123】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートに、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

【0124】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラントを添加し、³³P標識化ヒストンH1を、トッファ-カウント装置内での放射能カウントにより検出した。

【0125】

cdk1/サイクリンB1活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液(トリスHCl 10mM PH7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.2mM/ml BSA)の最終体積中の、1.5μMヒストンH1(シグマ#H-5505)基質、25μM ATP(0.2μCi P³³γ-ATP)、30nMのパキュロウイルス共発現したcdk1/サイクリンB1、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で10分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

【0126】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートに、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

【0127】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラントを添加し、³³P標識化ヒストンH1を、トッファ-カウント装置内での放射能カウントにより検

10

20

30

40

50

(43)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

出した。

【0128】

cdk4/サイクリンD1活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：50μLの緩衝液（トリスHCl 10mM PH7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.2mM/ml BSA）の最終体積中の、0.4μM μM マウスGST-Rb（769-921）（サンタ・クルズ（Santa Cruz）からの#Sc-4112）基質、10μM ATP（0.5μCi P³³γ-ATP）、100nMのパキュロウイルス発現したGST-cdk4/GST-サイクリンD1、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で40分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

10

【0129】

捕獲：60μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートに、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

【0130】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラントを添加し、³³P標識化Rbフラグメントを、トッパークウント装置内での放射能カウントにより検出した。

20

【0131】

MAPK活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液（トリスHCl 10mM PH7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.1mM/ml BSA）の最終体積中の、10μM MBP（シグマ#M-1891）基質、25μM ATP（0.2μCi P³³γ-ATP）、25nMの細菌的に発現したGST-MAPK（アプステート・バイオテクノロジー（Upstate Biotechnology）#14-173）、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で15分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

【0132】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートに、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

30

【0133】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラントを添加し、³³P標識化MBPを、トッパークウント装置内での放射能カウントにより検出した。

【0134】

PKA活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液（トリスHCl 10mM PH7.5、MgCl₂ 10mM、7.5mM DTT+0.2mM/ml BSA）の最終体積中の、10μM ヒストンH1（シグマ#H-5505）基質、10μM ATP（0.2μCi P³³γ-ATP）、1Uのウシ心臓PKA（シグマ#2645）、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で5分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

40

【0135】

捕獲：100μLを、各ウエルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートに、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過

50

(44)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

した。

【0136】

検出：フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラントを添加し、³³P 標識化ヒストンH1を、トッパークウント装置内での放射能カウントにより検出した。

【0137】

EGFR 活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応：100μLの緩衝液（ヘペス 50mM PH7.5、MnCl₂-MgCl₂ 3mM、1mM DTT+3μM NaVO₃、0.1mM/mL BSA）の最終体積中の、25nM インハウスビオチニル化ポリGluTyr（シグマ#0275）基質、2.5μM ATP（0.3μCi ³³P-γ-ATP）、80nMのパキュロウイルス発現したGST-EGFR、適切な濃度の阻害薬を、96U形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で5分間インキュベーションした後、20μLのEDTA 120mMによって反応を停止させた。

10

【0138】

捕獲：100μLを、各ウエルからストレプトアビジン-フラッシュプレート（Streptavidin-FlashPlate）に移して、ビオチニル化基質をプレートに結合させた。次いで、プレートを、150μL/ウエル PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺無しで3回洗浄した。

【0139】

検出：トッパークウント装置内での放射能カウント。

20

【0140】

IGF1-R 活性の阻害アッセイ

IGF1-R 活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

【0141】

キナーゼ反応：30μLの緩衝液（50mM ヘペス PH7.9、3mM MnCl₂ 1mM DTT、3μM NaVO₃）の最終体積中の、10μMビオチニル化MBP（シグマ触媒#M-1891）基質、0-20μM阻害薬、6μM 冷ATP、2nM ³³P-ATP及び22.5nM IGF1-R（冷80μM冷ATPと共に室温で30分間予備インキュベーションした）を、96U形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。室温で35分間インキュベーションした後、32mM EDTA、500μM 冷ATP、0.1%トリトン（Triton）X100及び10mM/mL ストレプトアビジン被覆SPAビーズを含有する100μL PBS緩衝液の添加によって、反応を停止させた。15分間インキュベーションした後、110μLの懸濁液を取り出し、100μLの5M CSCIを含有する96ウエル・オプチプレート（OPTIPLATE）の中に移した。4時間後に、このプレートを、パッカード（Packard）・トッパークウント放射能リーダーで2分間読み取った。

30

【0142】

結果：実験データを、プログラム・グラフパッド・プリズムで解析した。

【0143】

更に、推定プロテインキナーゼ阻害薬の阻害活性及び選択された化合物の効能を、SPA（シンチレーション近接アッセイ）96ウエルプレートアッセイの使用に基づくアッセイの方法により決定した。このアッセイは、ヒストンのホスホリル化部位から誘導されるビオチニル化ペプチドを捕獲するための、ストレプトアビジン被覆SPAビーズの能力を基にしている。

40

【0144】

放射能標識したホスファート単位が、セリン/トレオニンキナーゼによって、ビオチニル化ヒストンペプチドに転移されたとき、発光した光をシンチレーションカウンターで測定した。

【0145】

50

(45)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

c d k 5 / P 2 5 活性の阻害アッセイ

c d k 5 / P 2 5 活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

【0146】

キナーゼ反応：100 μ L の緩衝液（ヘブス 20 mM PH 7.5、MgCl₂ 15 mM、1 mM DTT）の最終体積中の、1.0 μ M ビオチニル化ヒストンヘフチド基質、0.25 μ Ci P³³ γ -ATP、4 nM c d k 5 / P 2 5 錯体、0-100 μ M 阻害薬を、96 U 字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で20分間インキュベーションした後、0.1%のトリトン X-100、50 μ M ATP 及び 5 mM EDTA を含有するリン酸塩緩衝食塩水中の 500 μ g SPA ビーズの添加によって反応を停止した。このビーズを沈降させ、³³P 標識化ヘフチド中に含まれる放射能を、トップ・

10

【0147】

結果：データを解析し、式：

$100 \times (1 - (\text{未知} - Bk\%d) / (\text{酵素対照} - Bk\%d))$

を使用して、阻害%として表した。

【0148】

IC50 値は、4 パラメーター論理式：

$Y = 100 / [1 + 10^{((\log EC50 - X) \cdot \text{勾配})}]$

の変化を使用して計算した。

ここで、X = log (μ M) 及び Y = 阻害%。

20

【0149】

C d c 7 / d b f 4 活性の阻害アッセイ

C d c 7 / d b f 4 活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

【0150】

ビオチン-MCM2 基質を、 γ ³³-ATP で追跡された ATP の存在下で、C d c 7 / D b f 4 錯体によってリン酸転移させる。次いで、リン酸化ビオチン-MCM2 基質を、ストレプトアビジン被覆 SPA ビーズにより捕獲し、リン酸化の程度を β カウントによって評価する。

【0151】

C d c 7 / d b f 4 活性の阻害アッセイを、下記のプロトコルに従って、96 ウエルプレート内で実施した。

30

【0152】

プレートの各ウエルに、下記のもの：

- 10 μ L の基質（ビオチニル化 MCM2、6 μ M 最終濃度）

- 10 μ L の酵素（C d c 7 / D b f 4、12.5 nM 最終濃度）

- 10 μ L の試験化合物（用量-応答曲線を作るための nM から μ M 範囲内の 12 種の増加する濃度）

を添加し、次いで

- 10 μ L の、冷 ATP（10 μ M 最終濃度）及び放射能 ATP（冷 ATP に対して 1 / 2500 モル比）の混合物を使用して反応を開始し、この反応を 37℃で起こさせた。

40

【0153】

基質、酵素及び ATP は、15 mM MgCl₂、2 mM DTT、3 μ M NaVO₃、2 mM グリセロリン酸及び 0.2 mg/mL BSA を含有する、50 mM ヘブス PH 7.9 中に希釈した。試験化合物のための溶媒中には、10% DMSO も含有されていた。

【0154】

20 分間インキュベーションした後、各ウエルに、50 mM EDTA、1 mM 冷 ATP、0.1% トリトン X 100 及び 10 mg/mL ストレプトアビジン被覆 SPA ビーズを含有する PBS PH 7.4 の 100 μ L を添加することによって、反応を停止させた。

【0155】

50

(46)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

室温で15分間インキュベーションして、ビオチニル化MCM2-ストレプトアビジンSPAビーズ相互作用を起こさせた後、パックード・セル・ハーベスター(Packard Cell Harvester)(フィルターメイト(Filtermate))を使用して、ビーズを96ウエルフィルタープレート(ユニフィルター(Unifilter))(登録商標)GF/B(商標)内に捕獲し、蒸留水で洗浄し、次いでトップ・カウンタ(パックード)を使用してカウントした。

【0156】

カウントはブランクを差し引き、次いで、非線形回帰解析(シグマ・プロット)を使用して、実験データ(各点三重)をIC50決定のために解析した。

【0157】

オーロラー2活性の阻害アッセイ

選択された化合物の阻害活性及び効能を、96ウエルプレート内で操作する、ストレプトアビジン・シンチレーション近接アッセイビーズ(アメルシウムファーマシア・バイオテク(Amersham Pharmacia Biotech))の使用に基づくアッセイの方法により決定した。反応の終わりに、ビオチニル化ペプチド基質をビーズで捕獲し、続いてCSC1₂を使用して層形成させた。

【0158】

放射能標識したホスファート単位が、キナーゼによって、ビーズ結合したペプチドに転移されたとき、発光した光をシンチレーションカウンタで測定した。

【0159】

オーロラー2活性の阻害アッセイを、下記のプロトコルに従って96ウエルプレート内で実施した。

【0160】

キナーゼ反応: 60μLの緩衝液(ヘブス50mM PH7.0、MgCl₂ 10mM、1mM DTT、0.125mM/mL BSA、3μMオルトパナジン酸塩)の最終体積中の、8μMビオチニル化ペプチド(LRRWSLGの4回繰り返し)、10μM ATP(0.5μCi P³³γ-ATP)、10nMオーロラー2、10μM阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。室温で30分間インキュベーションした後、100μLのビーズ懸濁液を添加することによって反応を停止し、ビオチニル化ペプチドを捕獲した。

【0161】

層形成: 100μLのCSC1₂ 7.5Mを各ウエルに添加し、1時間放置し、その後、放射能をトップ・カウンタ装置でカウントした。

【0162】

結果: データを解析し、酵素の全活性(=100%)に対する阻害%として表した。

【0163】

≥60%の阻害を示す全ての化合物を、更に、IC50計算による阻害剤の効能を研究するために解析した。

【0164】

使用したプロトコルは、阻害薬の逐次希釈を使用した以外は、前記と同じものであった。

実験データを、下記の式:

【0165】

【数2】

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_b)}{1 + 10^{n(\log IC_{50} - \log[I])}}$$

を使用する非線形回帰により適合させた。

【0166】

上記式に於いて、 v_b は基線速度であり、 v は観察された反応速度であり、 v_0 は阻害薬

10

20

30

40

50

(47)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

の不存在下での速度であり、 $[I]$ は阻害薬濃度である。

【0167】

乳動物、例えば、ヒトに投薬するために適している、本発明の式(I)の化合物は、通常の経路並びに患者の年齢、体重、状態及び投薬経路に依存する用量レベルにより投薬することができる。

【0168】

例えば、式(I)の化合物の経口投薬のために採用される適切な用量は、毎日1から5回の、用量当たり約10から約500mgの範囲であってよい。

【0169】

本発明の化合物は、種々の剤形で、例えば、経口的に、錠剤、カプセル剤、糖衣錠、フィルムコーティング錠、液体溶液及び懸濁液の形で、直腸的に坐剤の形で、非経口的に、例えば筋肉内に又は静脈内及び／若しくは鞘内及び／若しくは髄腔内注射又は注入により投薬することができる。

【0170】

更に、本発明の化合物は、単一薬剤として又はその代わりに、放射線治療又は細胞増殖抑制若しくは細胞毒性薬剤、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝 抗薬剤、ホルモン剤、免疫薬剤、インターフェロン型薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害薬（例えば、COX-2阻害薬）、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害薬、テロメラーゼ阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、抗成長因子受容体薬剤、抗HER薬剤、抗EGFR薬剤、抗血管形成薬剤、フルネシルトランスフェラーゼ阻害薬、*ras*-*raf*信号トランスダクション経路阻害薬、細胞周期阻害薬、他の cdk S阻害薬、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼI型阻害薬、トポイソメラーゼII型阻害薬等々と組み合わせた化学療法のような既知の抗癌治療と併用して投薬することができる。

【0171】

一例として、本発明の配合物は、任意にそれらのリボソーム配合物内の、例えば、タキサン、タキサン誘導体、カプセル化タキサン、CPT-11、カンファトテシン誘導体、アントラサイクリングリコシド、例えば、ドキソルビシン、イダルビシン、エビルビシン、エトポシド、ナベルピン(*navelbine*)、ビンブラスチン、カルボプラチン、シスプラチン、エストラムスチン、セレコキシブ(*celecoxib*)、スゲン(*sugeten*)SU-5416、スゲンSU-6668、ヘルセプチン(*Herceptin*)等々のような1種以上の化学療法剤と併用して投薬することができる。

【0172】

固定用量として配合する場合、このような併用製品では、上記の用量範囲内の本発明の化合物及び認可された用量範囲内の他の薬学的活性剤が使用される。

【0173】

式(I)の化合物は、併用製剤が不適切であるとき、既知の抗癌剤と逐次的に投薬することができる。

【0174】

本発明には、また、薬学的に許容される賦形剤（これは担体又は希釈剤であってよい）と共に、式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が含まれる。

【0175】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、通常、下記の一般的方法によって製剤され、薬学的に適した剤形で投薬される。

【0176】

例えば、固体経口剤形には、活性化合物と共に、希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、サッカロース、スクロース、セルロース、トウモロコシデンプン又はジャガイモデンプン；滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム及び／又はポリエチレングリコール；結合剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルピ

(48)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

ロリドン：分解剤、例えば、デンプン、アルギン酸、アルギン酸塩又はデンプングリコール酸ナトリウム；飽和剤；色素；甘味剤；レシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩のような湿潤剤並びに一般的に、薬物配合物で使用される非毒性で薬物的に不活性の物質が含有されていてよい。該薬物製剤は、例えば、混合、粒化、錠剤化、糖コーティング又はフィルムコーティング方法の手段により、既知の方法で製造することができる。

【0177】

経口投薬のための液体分散剤は、例えば、シロップ剤、エマルジョン剤及び懸濁剤であってよい。

【0178】

シロップ剤には、担体として、例えば、サッカロース又はグリセリン及び／若しくはマンニトール及び／若しくはソルビトールを含むサッカロースが含有されていてよい。

【0179】

懸濁剤及びエマルジョン剤には、担体として、例えば、天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルアルコールが含有されていてよい。

【0180】

筋肉内注射のための懸濁剤又は水剤には、活性化合物と共に、薬物的に許容される担体、例えば、滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばアロピレングリコール及び所望により適切な量のリドカイン塩酸塩が含有されていてよい。静脈内注射又は注入のための水剤には、担体として、例えば、滅菌水が含有されていてよく又は好ましくは、これらは滅菌水性等張食塩溶液の形であってよく又はこれらには担体としてアロピレングリコールが含有されていてよい。

【0181】

坐剤には、活性化合物と共に、薬物的に許容される担体、例えば、ココア脂、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤又はレシチンが含有されていてよい。

【0182】

下記の実施例は、本発明を例示するが、これを限定しない。

【0183】

実施例1

N-[3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]フェニルアセトアミド(化合物1)の製造

ジクロロメタン(2 mL)/ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の、市販の2-アミノ-3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン(5 m^g、0.026ミリモル)、フェニル酢酸(7 m^g、0.05ミリモル)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(8.5 m^g、0.065ミリモル)及びN-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-メチルポリスチレン(約1.5ミリモル/9樹脂を含有、50 m^g)の混合物を、20℃で170時間した。その後、ヒドロキシベンゾトリアゾール及び過剰の酸を捕捉するために、トリス-(2-アミノエチル)アミンポリスチレン(約4ミリモル/9樹脂を含有、40 m^g)を添加し、を更に24時間維持した。

【0184】

樹脂を過し、ジクロロメタンで洗浄し、そして得られた溶液を蒸発させて、15 m^gの粗製物質を得た。この反応混合物を、下記の条件を使用して分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。

【0185】

【表3】

溶離液A： トリフルオロ酢酸の水溶液 (0.01%v/v)

溶離液B： アセトニトリル

勾配：	時間 (分)	%A	%B
	0 (注入)	90	10
	8	10	90
	10 (終了)	10	90

10

流量：20 mL / 分
カラム：ウォーターズ・シンメトリー (Waters Symmetry) (商標) C
18 19×50 mm
検出器：質量分析計、電子スプレーイオン化、正モード
質量分析計によって引き金を引かれた液体ハンドラーは、標題化合物を含有する画分を自動的に集めた。溶媒を蒸発させた後、3.4 mg の N- [3-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チエン-2-イル] フェニルアセトアミド (無色固体、 $[M+H]^+ = 315$) が得られた。
【0186】

同様にして、表 I に報告したような、式 (I I) の 3-アミノ-チオフェン誘導体 (これらのそれぞれは、市販のカルボン酸エステルから容易に得ることができる) を、表 I I に報告したような、式 (I I I) の市販のカルボン酸と反応させることによって、式 (I) の N- [3-カルバモイル-4, 5-置換-チエン-2-イル] アミドのライブラリーを製造した。 20
【0187】
このライブラリーの代表的化合物を、表 I I I に報告する。
【0188】
【表 4】

表 III : 代表的ライブラリー化合物

番号	化合物	[M+H] ⁺
2	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]アセトアミド	239
3	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]7-ヒドロキシアミド	253
4	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]2-フェニルチン酸アミド	263
5	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]シアノアセトアミド	267
6	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]シクロプロパノンカルボキサミド	265
7	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]イソフタルアミド	267
8	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3,3-ジメチルアクリル酸アミド	279
9	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]2-ケトフェニルアミド	281
10	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]N,N-ジメチルクリシンアミド	282
11	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-クロロ7-ヒドロキシアミド	287
12	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]イミダゾール-4-カルボキサミド	291
13	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ヒドロ-2-カルボキサミド	290
14	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド	293
15	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]1-シアノシクロプロパノンカルボキサミド	290
16	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]N-アセチルクリシンアミド	296
17	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ヒドロ-3-カルボキサミド	290
18	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ベンズアミド	301
19	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]4-ヒドロキシカルボキサミド	291
20	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ヒコリン酸アミド	302
21	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]ニコチン酸アミド	302
22	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]イソニコチン酸アミド	302
23	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]2-セラジンカルボキサミド	303
24	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]1-メチルヒドロ-2-カルボキサミド	304
25	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-メチル-2-フロン酸アミド	305
26	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	306
27	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	306
28	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]チオフェン-2-カルボキサミド	307
29	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]チオフェン-3-カルボキサミド	307
30	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]dl-ヒドロクシタリキニン酸アミド	308
31	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]1-(アミノカルボニル)-1-シクロプロパノンカルボキサミド	308
32	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]o-トルイル酸アミド	315
33	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド	306

10

20

30

40

(51)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

34	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]m-トルイル酸アミド	315
35	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-アミノピラゾール-4-カルボキサミド	306
36	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]p-トルイル酸アミド	315
37	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]サリチル酸アミド	317
38	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-ヒドロキシベンゾアミド	317
39	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]シクロペンチルアセトアミド	295
40	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]4-ヒドロキシベンゾアミド	305
41	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]5-ノルボルネン-2-カルボキサミド	305
42	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]2-フルオロベンゾアミド	307
43	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]2-イミダゾリドン-4-カルボキサミド	297
44	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3-フルオロベンゾアミド	307
45	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]N'-アセチル-dl-アラニンアミド	298
46	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]4-フルオロベンゾアミド	307
47	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3-ウレイトプロピオンアミド	299
48	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]チオフェン-2-アセトアミド	309
49	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]チオフェン-3-アセトアミド	309
50	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3-シクロペンチルプロピオンアミド	309
51	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド	309
52	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]2,2-ジメチルヘキサン酸アミド	311
53	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル] α -(イソプロピリデンアミノオキシ)プロピオンアミド	312
54	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]N,N-ジメチルスクシンアミド酸アミド	312
55	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]ウロカニン酸アミド	305
56	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]フェニルプロピオン酸アミド	313
57	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]2-メチルピラジニン-5-カルボキサミド	305
58	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3-シアノベンゾアミド	314
59	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]4-シアノベンゾアミド	314
60	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]N-メチル-1-プロリン-水合物	296
61	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]桂皮酸アミド	315
62	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3-(3-ヒロリジル)アクリル酸アミド	316
63	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボキサミド	308
64	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3-(4-ヒロリジル)アクリル酸アミド	316
65	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]2,3-ジメチルベンゾアミド	317
66	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]2,4-ジメチルベンゾアミド	317
67	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]2,5-ジメチルベンゾアミド	317
68	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]2,6-ジメチルベンゾアミド	317
69	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3,4-ジメチルベンゾアミド	317
70	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルチエン-2-イル]3,5-ジメチルベンゾアミド	317

10

20

30

40

(52)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

71	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-イソ ⁺ ロビ ⁺ ル-チエン-2-イル]2-フェル ⁺ ロビ ⁺ オンアミト ⁺	317
72	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-イソ ⁺ ロビ ⁺ ル-チエン-2-イル]3-フェル ⁺ ロビ ⁺ オンアミト ⁺	317
73	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-イソ ⁺ ロビ ⁺ ル-チエン-2-イル]N-カルハ ⁺ ミル-dl- α -アミノ-n-フ ⁺ チルアミト ⁺	313
74	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-イソ ⁺ ロビ ⁺ ル-チエン-2-イル]o-トリルアセトアミト ⁺	317
75	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-イソ ⁺ ロビ ⁺ ル-チエン-2-イル]m-トリルアセトアミト ⁺	317
76	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-イソ ⁺ ロビ ⁺ ル-チエン-2-イル]p-トリルアセトアミト ⁺	317
77	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-イソ ⁺ ロビ ⁺ ル-チエン-2-イル]3-ヒ ⁺ ロジ ⁺ ソフ ⁺ ロビ ⁺ オンアミト ⁺	318
78	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]o-アニス ⁺ 酸アミト ⁺	353
79	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-メチルサリチル ⁺ 酸アミト ⁺	353
80	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]4-メチルサリチル ⁺ 酸アミト ⁺	353
81	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]5-メチルサリチル ⁺ 酸アミト ⁺	353
82	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-メトキシ ⁺ ヘ ⁺ ンス ⁺ アミト ⁺	353
83	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-ヒト ⁺ ロキシ ⁺ 4-メチル ⁺ ヘ ⁺ ンス ⁺ アミト ⁺	353
84	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]p-アニス ⁺ 酸アミト ⁺	353
85	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]フェノキシ ⁺ アセトアミト ⁺	353
86	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]2-ヒト ⁺ ロキシ ⁺ フェニル ⁺ アセトアミト ⁺	353
87	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-ヒト ⁺ ロキシ ⁺ フェニル ⁺ アセトアミト ⁺	353
88	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]4-ヒト ⁺ ロキシ ⁺ フェニル ⁺ アセトアミト ⁺	353
89	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]dl-マンテ ⁺ ル ⁺ 酸アミト ⁺	353
90	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-ヒト ⁺ ロキシ ⁺ o-トリル ⁺ 酸アミト ⁺	353
91	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル] α -フルオロ ⁺ フェニル ⁺ アセトアミト ⁺	355
92	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]2-フルオロ ⁺ フェニル ⁺ アセトアミト ⁺	355
93	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-フルオロ ⁺ フェニル ⁺ アセトアミト ⁺	355
94	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]4-フルオロ ⁺ フェニル ⁺ アセトアミト ⁺	355
95	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-(2-チエンル)アクリル ⁺ 酸アミト ⁺	355
96	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-(3-チエンル)アクリル ⁺ 酸アミト ⁺	355
97	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-(2-チエンル)フ ⁺ ロパ ⁺ ン ⁺ 酸アミト ⁺	357
98	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]2-クロロ ⁺ ヘ ⁺ ンス ⁺ アミト ⁺	357
99	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-クロロ ⁺ ヘ ⁺ ンス ⁺ アミト ⁺	357
100	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]4-クロロ ⁺ ヘ ⁺ ンス ⁺ アミト ⁺	357
101	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]N-フ ⁺ ロビ ⁺ ル ⁺ マレ ⁺ アミト ⁺ 酸アミト ⁺	358
102	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]N'-アセチル-dl-アリル ⁺ グ ⁺ リシ ⁺ ン ⁺ アミト ⁺	358
103	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]N'-アセチル-dl-フ ⁺ ロリ ⁺ ン ⁺ アミト ⁺	358
104	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-(1-ヒ ⁺ ヘ ⁺ ロシ ⁺ ン ⁺)フ ⁺ ロビ ⁺ オンアミト ⁺	358
105	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]2-クロロ ⁺ ニコチン ⁺ 酸アミト ⁺	358
106	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]6-クロロ ⁺ ニコチン ⁺ 酸アミト ⁺	358
107	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]N-(アセト ⁺ アセチル ⁺)グ ⁺ リシ ⁺ ン ⁺ アミト ⁺	360
108	N-[3-カルハ ⁺ モイル-5-フェニル-チエン-2-イル]N'-アセチル-dl-ハ ⁺ リン ⁺ アミト ⁺	360

10

20

30

40

(53)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

109	N-[3-カルバ*モイル-5-フェニルチエン-2-イル]dl-アラニル-dl-アラニン	361
110	N-[3-カルバ*モイル-5-フェニルチエン-2-イル]イント*ル-6-カルボ*キサミト*	362
111	N-[3-カルバ*モイル-5-フェニルチエン-2-イル]ヘンソ*フラン-2-カルボ*キサミト*	363
112	N-[3-カルバ*モイル-5-フェニルチエン-2-イル]1-フェニル-1-シクロ*ロハ*ンカルボ*キサミト*	363
113	N-[3-カルバ*モイル-5-フェニルチエン-2-イル]シクロ*ロハ*ンチルアセトアミト*	357
114	N-[3-カルバ*モイル-5-フェニルチエン-2-イル] α -メチル桂皮酸アミト*	363
115	N-[3-カルバ*モイル-5-フェニルチエン-2-イル]2-アセチルヘンソ*アミト*	365
116	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]4-アセチルヘンソ*アミト*	379
117	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]o-クマル酸アミト*	379
118	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]3-ヒト*ロキシ桂皮酸アミト*	379
119	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]4-ヒト*ロキシ桂皮酸アミト*	379
120	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]p-クマル酸アミト*	379
121	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]4-イソ*ロビ*ルヘンソ*アミト*	379
122	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]2-(3,5-キシリル)アセトアミト*	379
123	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]フタルアミト*酸アミト*	380
124	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]N-カルバ*モイルマレアミト*酸アミト*	373
125	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]3-ジ*メチルアミノヘンソ*アミト*	380
126	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]4-ジ*メチルアミノヘンソ*アミト*	380
127	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]2-ジ*メチルアミノヘンソ*アミト*	380
128	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]N'-カルバ*ミル-dl-ノルハ*リンアミト*	375
129	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]ヒ*ロ*ロニル酸アミト*	381
130	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]N-カルバ*ミル-dl-ハ*リン	375
131	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル] α -フル*ロ桂皮酸アミト*	381
132	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]3-メトキシ-4-メチルヘンソ*アミト*	381
133	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]イント*ル-2-カルボ*キサミト*	376
134	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]4-ヒト*ロキシ-3,5-ジ*メチルヘンソ*アミト*	381
135	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]イント*ル-3-カルボ*キサミト*	376
136	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]ヘンソ*ルチエン*キサセトアミト*	381
137	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]イント*ル-5-カルボ*キサミト*	376
138	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]4-ジ*メチルアミノ*チルアミト*	346
139	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]イント*ル-4-カルボ*キサミト*	376
140	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]3-メトキシ*チル酸アミト*	383
141	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]4-メトキシ*チル酸アミト*	383
142	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]5-メトキシ*チル酸アミト*	383
143	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]5-ヘンソ*イミタ*ソ*ルカルボ*キサミト*	377
144	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]3-ヒト*ロキシ-4-メトキシヘンソ*アミト*	383
145	N-[3-カルバ*モイル-5-ヘンソ*ルチエン-2-イル]インタ*ソ*ル-3-カルボ*キサミト*	377

10

20

30

40

(54)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

146	N-[3-カルバモイル-5-ヘンジール-チエン-2-イル]ハニリン酸アミト	383
147	N-[3-カルバモイル-5-ヘンジール-チエン-2-イル]4-ヒトロキシフェノキシアセトアミト	385
148	N-[3-カルバモイル-5-ヘンジール-チエン-2-イル]6-メトキシサリチル酸アミト	383
149	N-[3-カルバモイル-5-ヘンジール-チエン-2-イル]4-イミタゾールアセトアミト	341
150	N-[3-カルバモイル-5-ヘンジール-チエン-2-イル]N-(2-フロイル)ククリンアミト	384
151	N-[3-カルバモイル-5-ヘンジール-チエン-2-イル]6-カルボキシアリソ	379
152	N-[3-カルバモイル-5-ヘンジール-チエン-2-イル] β -マレイミト α -プロピオンアミト	384
153	N-[3-カルバモイル-5-ヘンジール-チエン-2-イル]3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2h-ピラン-6-カルボキサミト	385
154	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-アセチル α -ヘリシン-4-カルボキサミト	400
155	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-ナフトエ酸アミト	401
156	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-ナフトエ酸アミト	401
157	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]4-クロロサリチル酸アミト	401
158	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]5-クロロサリチル酸アミト	401
159	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-クロロ-4-ヒトロキシベンズアミト	401
160	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-クロロサリチル酸アミト	401
161	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]N'-アセチル-ヒトロキシ α -アリソ	402
162	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]キナリン酸アミト	402
163	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]キノリン-3-カルボキサミト	402
164	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]キノリン-4-カルボキサミト	402
165	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-イソキノリンカルボキサミト	402
166	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]キノリン-6-カルボキサミト	402
167	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]キノリン-8-カルボキサミト	402
168	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]6-アセトアミトヘキサ酸アミト	402
169	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]N'-アセチル-dl-ロシソアミト	402
170	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]N',N'-ジ-n-プロピル-1-アラニンアミト	402
171	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]N'- α -アセチル-1-アスパラギンアミト	403
172	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]シンノリン-4-カルボキサミト	403
173	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-キノキサリンカルボキサミト	403
174	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-メチルインテン-2-カルボキサミト	403
175	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-メチルイントール-2-カルボキサミト	404
176	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-メチルイントール-3-カルボキサミト	404
177	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]インタゾロン-4-カルボキサミト	405
178	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-オキソ-1-インタソカルボキサミト	405
179	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸アミト	405
180	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-インタニルアセトアミト	405
181	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]1-メチル-4-イミタゾールアセトアミト	369
182	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]アレカイジンアミト	370

10

20

30

40

(55)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

183	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-ヘンソイルプロピオンアミド	407
184	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]4-メキシ桂皮酸アミド	407
185	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-メキシ桂皮酸アミド	407
186	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]ヘンソ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	407
187	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-イソプロピル-2-フェニルアセトアミド	407
188	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]N'-アセチルアントラニル酸アミド	408
189	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]4-アセトアミドヘンソアミド	408
190	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]馬尿酸アミド	408
191	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]3-アセトアミドヘンソアミド	408
192	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,4-メチレンジオキシフェニルアセトアミド	333
193	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]ニコチン尿酸アミド	333
194	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-イソプロピルキネンソアミド	333
195	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-(ジエチルアミノ)プロピオンアミド	298
196	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2,5-ジメキシヘンソアミド	335
197	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2,6-ジメキシヘンソアミド	335
198	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,4-ジメキシヘンソアミド	335
199	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,5-ジメキシヘンソアミド	335
200	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2-メキシフェノキシアセトアミド	335
201	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]1-チミンアセトアミド	337
202	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]イソプロピル-3-アセトアミド	328
203	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-(2-テニル)プロピオンアミド	337
204	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-クロロ-4-メキシヘンソアミド	339
205	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]5-メチルイソプロピル-2-カルボキサミド	328
206	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]5-クロロ-2-メキシヘンソアミド	339
207	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]1-(2-カルボキシフェニル)ピロール	340
208	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-(1-H-ピロール-1-イル)ヘンソアミド	340
209	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]1-メチル-3-インドールアセトアミド	342
210	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2-メチル-1h-ヘンソイミダゾール-5-カルボキサミド	329
211	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2-(トリフルオロメチル)ヘンソアミド	343
212	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-(トリフルオロメチル)ヘンソアミド	343
213	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-(トリフルオロメチル)ヘンソアミド	343
214	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]クロモン-2-カルボキサミド	343
215	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド	330
216	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]クロモン-3-カルボキサミド	343
217	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボキサミド	343
218	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]1-フェニル-1-シクロペンタンカルボキサミド	343

10

20

30

40

(56)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

219	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2,3-ジクロロヘンソアミト	344
220	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2,4-ジクロロヘンソアミト	344
221	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2,5-ジクロロヘンソアミト	344
222	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]2,6-ジクロロヘンソアミト	344
223	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,4-ジクロロヘンソアミト	344
224	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,5-ジクロロヘンソアミト	344
225	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-オキソフェニルアミノ-2-フテン酸アミト	344
226	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-(ジメチルアミノ)桂皮酸アミト	344
227	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]N'-クロロアセチル-dl-2-アミノ-n-フチルアミト	332
228	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]3,4-メチレンジオキシ桂皮酸アミト	345
229	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミト	345
230	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルチエン-2-イル]4-ベンゾイルフチルアミト	345
231	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]ベンゾ[b]チオフェン-3-アセトアミト	331
232	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]N'-ベンゾイル-β-アラニンアミト	332
233	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]N'-アセチル-dl-フェニルグリシンアミト	332
234	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]N'-ベンゾイル-dl-アラニンアミト	332
235	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]N'-メチル馬尿酸アミト	332
236	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]o-ヒドロキシ馬尿酸アミト	334
237	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]N'-(フラン-2-イル-アクリル)-グリシンアミト	334
238	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル](3,5-ジメトキシフェニル)アセトアミト	335
239	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]3,5-ジメトキシ-4-メチルヘンソアミト	335
240	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル](2,4-ジメトキシフェニル)アセトアミト	335
241	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]5-(2-チエノイル)フチルアミト	337
242	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]4-(メチルスルホニル)ヘンソアミト	339
243	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]フェニルスルホニルアセトアミト	339
244	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]3-イントール-7-ヒドロキソアミト	328
245	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]3-(メチルスルホニル)ヘンソアミト	339
246	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]2-メチル-3-イントールアセトアミト	328
247	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]2-(メチルスルホニル)ヘンソアミト	339
248	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]4-スルホニルアミトヘンソアミト	340
249	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-カルボキサミト	341
250	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-カルボキサミト	342
251	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]2-ヒドロキシ-5-(1h-ピロール-1-イル)ヘンソアミト	342
252	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]4-メチル-2-フェニル-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミト	342
253	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]N'-アセチル-dl-フェニルグリシンアミト	346
254	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]2,3-ジメトキシ桂皮酸アミト	347
255	N-[3-カルバモイル-4-メチルチエン-2-イル]2-ベンゾイミダゾール-7-ヒドロキソアミト	329

10

20

30

40

(57)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

256	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,5-ジメトキシ桂皮酸アミド	347
257	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3,4-ジメトキシ桂皮酸アミド	347
258	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3,5-ジメトキシ桂皮酸アミド	347
259	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,4-ジメトキシ桂皮酸アミド	347
260	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオンアミド	349
261	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]9-フルオロカルボキシルアミド	349
262	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]6-クロロ(2H)-1-ベンゾピラン-3-カルボキシルアミド	349
263	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]ε-マレイミドカプロン酸アミド	350
264	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]5-メトキシントール-2-カルボキシルアミド	330
265	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,3,4-トリメトキシベンズアミド	351
266	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]5-ヒドロキシントール-3-アセトアミド	330
267	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,4,5-トリメトキシベンズアミド	351
268	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3,4,5-トリメトキシベンズアミド	406
269	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]2,4,6-トリメトキシベンズアミド	406
270	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-クロロベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボキシルアミド	406
271	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-(フェニルスルホニル)プロピオンアミド	408
272	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-トルエンスルホニルアセトアミド	408
273	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-メチルスルホニルフェニルアセトアミド	408
274	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-フルオロイントール-3-アセトアミド	387
275	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-7タリイミド-プロピオンアミド	413
276	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-メトキシ-2-メチル-3-イントールアセトアミド	417
277	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-メトキシ-1-インタノン-3-アセトアミド	414
278	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-(4-クロロフェニル)-2-プロピオン酸アミド	416
279	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]6-クロロキヌレン酸アミド	417
280	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-(4-クロロフェニル)マレイミド酸アミド	419
281	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N'-p-トリルグリンアミド	423
282	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-クロロイントール-2-カルボキシルアミド	389

10

20

30

40

283	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]N'-(1-ナフチル)マレアミト ^{酸アミト}	435
284	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]3-ヨド ^{ヘンソ^{アミト}}	442
285	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]4-ヨド ^{ヘンソ^{アミト}}	442
286	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]N-m-トリルフルアミト ^{酸アミト}	449
287	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]N'-アセチル-dl-ヒスチジン	391
288	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]3-アセトアミノ-6- ⁷ モ ^{ヘンソ^{アミト}}	452
289	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]3-アセトアミト ⁻⁵⁻⁷ モ ^{ヘンソ^{アミト}}	452
290	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]2-ヨド ^{フェニルアセトアミト}	456
291	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]4-ヨド ^{フェニルアセトアミト}	456
292	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]8-(3-カルボキサミト ⁷ ロピル)-1,3-ジメチルキサンチン	460
293	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]7- ⁷ モ ^{キスレン^{酸アミト}}	462
294	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]N'-ヘンソイル-dl- ⁷ フェニルアラニンアミト ^{酸アミト}	463
295	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]イント ^{-ル} -3- ⁷ チルアミト ^{酸アミト}	397
296	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]4-クロイント ^{-ル} -3- ⁷ アセトアミト ^{酸アミト}	403
297	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]dl- ⁷ スチオ ⁷ チン	408
298	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]4,6-ジ ⁷ クロイント ^{-ル} -2-カルボ ⁷ キサミト ^{酸アミト}	424
299	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジノ-2-イル]N'-ヘンソイル-ヒスチジンアミト ^{酸アミト}	453

10

20

30

(59)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 December 2001 (27.12.2001)

PCT

(11) International Publication Number
WO 01/98290 A2

- (51) International Patent Classification: C07D 333/00
- (11) International Application Number: PCT/A3301/00763
- (12) International Filing Date: 14 June 2001 (14.06.2001)
- (13) Filing Language: English
- (14) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09256530 19 June 2000 (19.06.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. (IT/IT); Via Ruben Koch, 1, 20132 Milan (IT)
- (72) Inventors: see
- (73) Inventors/Applicants (for US only): FANCELLI, Daniele (IT/IT); Via Moncucco 4, 20147 Milan (IT); PENABAZZOLA, Paolo (IT/IT); Piazza San Pietro in Ciel d'Oro, 7/A, 1-27100 Pavia (IT); VARRA S.E. Maria (IT/IT); Via Moncucco, 24/A, 1-20142 Milan (IT)
- (84) Designated States (regionally): ARIPO (patent) (AU, GM, KE, LS, MW, NZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, BG, KZ, RU, TD, TM), European patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IL, IT, JP, MC, NL, PT, SK, TW), OAPI (patent) (BF, BI, CF, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TO).
- Published without international search report and to be republished upon receipt of that report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/98290 A2

(54) Title: TYROSINE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM

(57) Abstract: Compounds which are 3-aminocarbonyl-2-carboxamide-phenyl derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof, together with pharmaceutical compositions comprising them are disclosed. These compounds or compositions are useful in the treatment of diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity such as cancer, cell proliferative disorders, Alzheimer's disease, viral infections, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders.

(60)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

PCT/JP01/5163

THIOPHENE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS, PROCESS
FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
5 COMPRISING THEM

The present invention relates to thiophene derivatives
active as kinase inhibitors and, more in particular, it
relates to 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
10 derivatives, to a process for their preparation, to
pharmaceutical compositions comprising them and to their
use as therapeutic agents, particularly in the treatment of
diseases linked to dysregulated protein kinases.

15 The malfunctioning of protein kinases (PKs) is the hallmark
of numerous diseases. A large share of the oncogenes and
proto-oncogenes involved in human cancers code for PKs. The
enhanced activities of PKs are also implicated in many
non-malignant diseases, such as benign prostate
20 hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis, neuro-
fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation
associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis,
arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and
restenosis.

25 PKs are also implicated in inflammatory conditions and in
the multiplication of viruses and parasites. PKs may also
play a major role in the pathogenesis and development of
neurodegenerative disorders.

For a general reference to PKs malfunctioning or
30 dysregulation see, for instance, *Current Opinion in
Chemical Biology* 1999,3, 459 - 465.

It is an object of the invention to provide compounds which
are useful in therapy as agents against a host of diseases

(61)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

PCT/KP01/06763

-2-

caused by and/or associated to a dysregulated protein kinase activity.

It is another object to provide compounds which are endowed with multiple protein kinase inhibiting activity.

- 5 The present inventors have now discovered that some 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives are endowed with multiple protein kinase inhibiting activity and are thus useful in therapy in the treatment of diseases associated with dysregulated protein kinases.
- 10 More specifically, the 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of this invention are useful in the treatment of a variety of cancers including, but not limited to: carcinoma such as bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer,
- 15 esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma; hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma,
- 20 Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma and Burkett's lymphoma; hematopoietic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukemia; tumors of mesenchymal origin, including
- 25 fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas; other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma,
- 30 thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.
- Due to the key role of PKs in the regulation of cellular proliferation, these 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophenes are also useful in the treatment of a variety of cell proliferative disorders such as, for instance, benign
- 35 prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis,

(62)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

- 3 -

PCT/JP01/06763

neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

- 5 The compounds of the invention can be useful in the treatment of Alzheimer's disease, as suggested by the fact that cdk5 is involved in the phosphorylation of tau protein (*J. Biochem.*, 117, 741-749, 1995).
- The compounds of this invention, as modulators of
- 10 apoptosis, may also be useful in the treatment of cancer, viral infections, prevention of AIDS development in HIV-infected individuals, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders.
- The compounds of this invention may be useful in inhibiting
- 15 tumor angiogenesis and metastasis.
- The compounds of the invention are useful as cyclin dependent kinase (cdk) inhibitors and also as inhibitors of other protein kinases such as, for instance, protein kinase C in different isoforms, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2,
- 20 DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGFR, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, weel kinase, Src, Abl, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, and thus be effective in the treatment of diseases associated with other protein kinases.
- 25 Accordingly, the present invention provides a method for treating diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity, by administering to a mammal in need thereof an effective amount of a 3-
- 30 aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I):

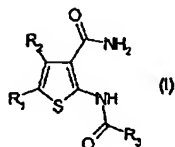
(63)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/28190

- 4 -

PCT/KP01/06763



wherein

- R₁ and R₂ are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from
- 5 aryl, straight or branched C₁-C₆ alkyl or aryl C₁-C₆ alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R₁ and R₂ form a -(CH₂)_m-(NR₄)_n-(CH₂)_p- group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; R₃
- 10 is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C₁-C₆ alkyl group;
- R₃ is a group, optionally further substituted, selected from:
- 15 i) straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl or C₂-C₆ alkylcarbonyl;
- ii) aryl;
- iii) 3 to 7 membered carbocycle;
- iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen and
- 20 sulfur;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a preferred embodiment of the method described above, the disease caused by and/or associated with an altered

25 protein kinase activity is selected from the group consisting of cancer, cell proliferative disorders, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

(64)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/00290

- 5 -

PCT/JP01/06763

Specific types of cancer that may be treated include carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

In another preferred embodiment of the method described above, the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatous polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

In addition, the method object of the present invention, also provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition.

Several 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives are known in the art, mostly as herbicides or synthetic intermediates and only few as therapeutic agents, particularly as anti-inflammatory agents.

See, for a general reference, Chemical Abstracts C.A. 108(1988):112332; 85(1976):123697; 112(1990):118758; DB-A-4039734 and FR-A-2035767.

The international patent application WO 98/54116 in the name of Cadus Pharmaceutical Co. discloses thiophene derivatives possessing antitumor activity.

The international patent application WO 00/71532 in the name of Pfizer Products Inc., discloses thiophene derivatives among which are ureido-thiophenes as anticancer agents.

(85)

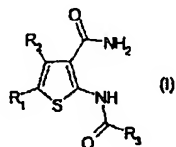
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/02290

PCT/JP01/06763

- 6 -

The present invention thus provides a 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I):



- 5 wherein
- R_1 and R_2 are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C_1 - C_6 alkyl or aryl C_1 - C_6 alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they
- 10 are linked, R_1 and R_2 form a $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p-$ group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and $m+n+p$ is an integer from 3 to 5; R_4 is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C_1 - C_6 alkyl group;
- 15 R_3 is a group, optionally further substituted, selected from:
- i) straight or branched C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkynyl or C_1 - C_6 alkylcarbonyl;
 - ii) aryl;
 - 20 iii) 3 to 7 membered carbocycle;
 - iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen and sulfur;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 The compounds of formula (I), object of the present invention may, have asymmetric carbon atoms and may therefore exist either as racemic admixtures or as individual optical isomers.

(66)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 7 -

PCT/EP01/05663

Accordingly, all the possible isomers and their admixtures and of both the metabolites and the pharmaceutically acceptable bio-precursors (otherwise referred to as pro-drugs) of the compounds of formula (I), as well as any therapeutic method of treatment comprising them, are also within the scope of the present invention.

As used herein, unless otherwise specified, with the term halogen atom we intend a chlorine, bromine, fluorine or iodine atom.

10 With the term straight or branched C₁-C₆ alkyl we intend a group such as, for instance, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl and the like.

15 With the term straight or branched C₁-C₆ alkynyl group or C₁-C₆ alkynyl group we intend, for instance, vinyl, allyl, isopropenyl, 1-, 2- or 3-butenyl, isobutenyl, ethynyl, 1- or 2-propynyl, butynyl and the like.

20 With the term 3 to 7 membered carbocycle we intend either a saturated or partially unsaturated cycloalkyl group such as, for instance, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl or cycloheptyl as well as bridged cycloalkyl groups, e.g. norbornene.

25 With the term aryl, either as such or as arylalkyl group, we intend a mono-, bi- or poly- either carbocyclic as well as heterocyclic hydrocarbon with from 1 to 4 ring moieties, either fused or linked to each other by single bonds, wherein at least one of the carbocyclic or heterocyclic rings is aromatic.

Not limiting examples of aryl groups are, for instance, 30 phenyl, indanyl, biphenyl, α - or β -naphthyl, fluorenyl, 9,10-dihydroanthracenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, imidazolyl, imidazopyridyl, 1,2-methylenedioxyphenyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, pyrrolyl-phenyl, furyl, phenyl-furyl,

(67)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 8 -

PCT/JP01/06463

benzotetrahydrofuranyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, chromenyl, thienyl, benzothienyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, tetrazolyl, tetrazolylphenyl, pyrrolidinyl-tetrazolyl, isoindolinyl-phenyl, quinolinyl, 5 isoquinolinyl, 2,6-diphenyl-pyridyl, quinoxalyl, pyrazinyl, phenyl-quinolinyl, benzofurazanyl, 1,2,3-triazolyl, 1-phenyl-1,2,3-triazolyl, and the like.

With the term 5 to 7 membered heterocycle, hence encompassing aromatic heterocycles also referred to as aryl groups, we further intend a saturated or partially 10 unsaturated 5 to 7 membered carbocycle wherein one or more carbon atoms are replaced by heteroatoms such as nitrogen, oxygen and sulfur.

Examples of 5 to 7 membered heterocycles, optionally 15 benzocondensed or further substituted, are 1,3-dioxolane, pyran, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydrofuran, azabicyclononane and the like.

According to the above meanings provided to the R₁, R₂ and 20 R₃ substituents, any of the above groups may be further optionally substituted in any of the free positions by one or more groups, for instance 1 to 6 groups, selected from: halogen, nitro, oxo groups (=O), carboxy, cyano, alkyl, perfluorinated alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, 25 heterocyclyl, amino groups and derivatives thereof such as, for instance, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, ureido, alkylureido or arylureido; carbonylamino groups and derivatives thereof such as, for instance, formylamino, alkylcarbonylamino, 30 alkenylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxy carbonylamino; hydroxy groups and derivatives thereof such as, for instance, alkoxy, aryloxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, cycloalkenyloxy or alkylideneaminooxy; carbonyl groups and derivatives thereof such as, for 35 instance, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl,

(68)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

- 9 -

PCT/EP01/06763

aryloxy carbonyl, cycloalkyloxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, sulfurated derivatives such as, for instance, alkylthio, arylthio, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, 5 arylsulfonyloxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl. In their turn, whenever appropriate, each of the above substituents may be further substituted by one or more of the aforementioned groups.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) are the acid addition salts with inorganic or organic, e.g. nitric, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, perchloric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, propionic, glycolic, lactic, oxalic, malonic, malic, maleic, tartaric, citric, benzoic, cinnamic, mandelic, methanesulfonic, 15 isethionic and salicylic acid, as well as the salts with inorganic or organic bases, e.g. alkali or alkaline-earth metals, especially sodium, potassium, calcium or magnesium hydroxides, carbonates or bicarbonates, acyclic or cyclic amines, preferably methylamine, ethylamine, diethylamine, 20 triethylamine or piperidine.

Preferred compounds of the invention of formula (I) are the compounds wherein R_1 and R_2 are selected, each independently, from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl or optionally 25 substituted aryl or aryl C_1 - C_4 alkyl groups and R_3 has the above reported meanings.

Also preferred are the compounds of formula (I) wherein R_1 and R_2 , together, form a $-(CH_2)_n-(NR_4)_m-(CH_2)_p$ group, n is 0 or 1, R_4 if present is C_1 - C_4 alkyl, preferably methyl, $m+n+p$ is 4 and R_3 has the above reported meanings. 30

Within the aforementioned compounds of formula (I) particularly preferred are those wherein R_1 is isopropyl 35 and R_2 is hydrogen, of formula (Ia) below

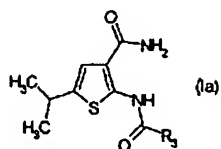
(69)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/44290

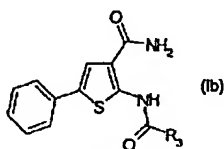
- 10 -

PCT/JP01/06763

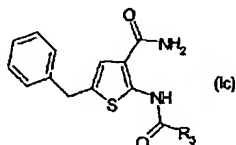


and wherein R₃ is as above defined.

Another class of preferred compounds of formula (I) are
5 those wherein R₁ is phenyl and R₂ is hydrogen, of formula
(Ib) below



and wherein R₃ is as above defined; provided that R₃ is
other than methyl, phenyl, 2-carboxyethyl, 2-thienyl, 2-
10 furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or piperidyl-1-yl-methyl.
Another class of preferred compounds of formula (I) are
those wherein R₁ is phenylmethyl and R₂ is hydrogen, of
formula (Ic) below



15 and wherein R₃ is as above defined.

(70)

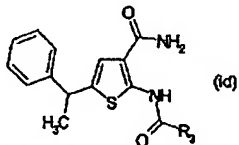
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 11 -

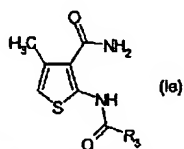
PCT/KP01/06763

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R_1 is 1-phenyl-ethyl and R_2 is hydrogen, of formula (Id) below



5 and wherein R_2 is as above defined.

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R_1 is hydrogen and R_2 is methyl, of formula (Ie) below



10

and wherein R_2 is as above defined; provided that R_2 is other than n-propyl, n-butyl or optionally further substituted nitrophenyl.

15 Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R_1 is hydrogen and R_2 is 4-fluorophenyl, of formula (If) below

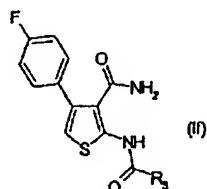
(71)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

W(0) 01/98290

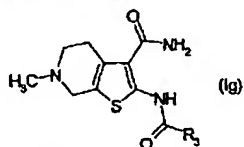
- 12 -

PCT/JP01/06763



and wherein R_3 is as above defined.

Another class of preferred compounds of formula (1) are those wherein R_1 and R_2 together form a $-(CH_2)_n-(NR_4)_n-(CH_2)_p$ group wherein n is 2, n and p are both 1, R_4 is methyl, of formula (Ig) below



and wherein R_3 is as above defined; provided that R_3 is other than ethoxycarbonyl, ethoxycarbonylmethyl or methylcarbonylmethyl.

The aforementioned compounds of formula (1b) wherein R_3 is methyl or phenyl are disclosed as synthetic intermediates in J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1 (1987), 7, 1457-63; the compound of formula (1b) wherein R_3 is 2-carboxyethyl is reported in Chemical Abstracts C.A. 113(1990):40617, as synthetic intermediate; the compounds of formula (1b) wherein R_3 is 2-thienyl, 2-furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or piperidin-1-yl-methyl are all known as commercially available compounds.

(72)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/00290

-13-

P(T)EP01/06763

The aforementioned compounds of formula (Ie) wherein R₃ is n-propyl or n-butyl are disclosed in the international patent application WO 93/03040 by Taisho Pharmaceutical: the compounds of formula (Ie) wherein R₃ is an optionally further substituted nitrophenyl group are disclosed as synthetic intermediates in Chemical Abstracts C.A. 125(1996):168012.

The aforementioned compounds of formula (Ig) wherein R₃ is ethoxycarbonyl (-COOEt), ethoxycarbonylmethyl (-CH₂-COOEt) or methylcarbonylmethyl (-CH₂-CO-CH₃) are known as chemical intermediates, as reported in Chemical Abstracts C.A. 112(1990):216410.

15 All of the preferred compounds of the invention, whenever appropriate in the form of pharmaceutically acceptable salts, e.g. hydrobromide or hydrochloride salts, are herewith conveniently indicated and defined as products by process, that is as products of formula (I) which are obtainable, for instance through a defined a process.

20 More in particular, specific preferred compounds (I) of the invention are the compounds which are obtainable, for instance through a combinatorial chemistry technique, by reacting each of the amino-thiophene derivatives of formula (II), as set forth in table I, with any one of the

25 carboxylic acid derivatives of formula R₁-COOH (III), as set forth in table II.

Table I

30 Amino-thiophene derivatives of formula (II)

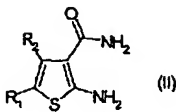
(73)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88190

- 14 -

PCT/EP01/06763



R ₁	R ₂
Isopropyl	Hydrogen
Phenyl	Hydrogen
Phenylmethyl	Hydrogen
1-phenylethyl	Hydrogen
Methyl	Methyl
Hydrogen	Methyl
Hydrogen	4-fluorophenyl
-(CH ₂) ₄ -	
-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -(CH ₂) ₂ -	

Table II
5 Carboxylic acid derivatives of formula R₁-COOH (III)

Entry	R ₁ -COOH	Entry	R ₁ -COOH
1.	ACETIC	5.	CYCLOPROPANECARBOXYLIC
2.	PROPYNIC	6.	ISOBUTYRIC
3.	3-BUTYNOIC	7.	3,3-DIMETHYLACRYLIC
4.	CYANOACETIC	8.	2-KETOGLUTARIC

Table II cont.

9.	N-METHYLGLYCINE	45.	UROCANIC
10.	3-CHLOROPROPIONIC	46.	2-METHYLPYRAZINE-5-CARBOXYLIC
11.	PYRROLE-2-CARBOXYLIC	47.	5-NORBORNENE-2-CARBOXYLIC
12.	1-CYANOCYCLOPROPANECARBOXYLIC	48.	2-FLUOROBENZOIC
13.	PYRROLE-3-CARBOXYLIC	49.	3-FLUOROBENZOIC
14.	4-PYRAZOLOCARBOXYLIC	50.	4-FLUOROBENZOIC

(74)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 15 -

PCT/JP01/06763

15.	IMIDAZOL-4-CARBOXYLIC	51.	3,5-DIMETHYLSOXAZOLE-4-CARBOXYLIC
16.	CYCLOPENTANECARBOXYLIC	52.	THIOPHENE-2-ACETIC
17.	N-ACETYLGLYCINE	53.	THIOPHENE-3-ACETIC
18.	BENZOIC	54.	2-CYCLOPENTYLPROPIONIC
19.	PROLIMIC	55.	CYCLOHEPTANECARBOXYLIC
20.	NICOTINIC	56.	2,2-DIMETHYLBENZONIC
21.	ISONICOTINIC	57.	ALPHA-ISOPROPYLDENEAMINOXYPROPIONIC
22.	2-PYRAZINECARBOXYLIC	58.	N,N-DIMETHYLSUCCHINAMIC
23.	1-METHYLPYRROLE-2-CARBOXYLIC	59.	PHENYLPROPIONIC
24.	3-METHYL-2-FURONIC	60.	N-CARBAMYL-DL-ALPHA-AMINO-N-BUTYRIC
25.	5-METHYLSOXAZOLE-4-CARBOXYLIC	61.	3-CYANOBENZOIC
26.	3-METHYLSOXAZOLE-4-CARBOXYLIC	62.	4-CYANOBENZOIC
27.	5-METHYLSOXAZOLE-3-CARBOXYLIC	63.	N-METHYL-L-PROLINE MONOHYDRATE
28.	5-AMINOPYRAZOLE-4-CARBOXYLIC	64.	TRANS CINNAMIC
29.	THIOPHENE-2-CARBOXYLIC	65.	3-(3-PYRIDYL)ACRYLIC
30.	THIOPHENE-3-CARBOXYLIC	66.	3-(4-PYRIDYL)ACRYLIC
31.	CYCLOPENTYLACETIC	67.	2,3-DIMETHYLBENZOIC
32.	DL-PYROGLUTAMIC	68.	2,4-DIMETHYLBENZOIC
33.	1-(AMINOCARBONYL)-1-CYCLOPROPANECARBOXYLIC	69.	2,5-DIMETHYLBENZOIC
34.	N-4-ETHANOL	70.	2,6-DIMETHYLBENZOIC
35.	2-IMIDAZOLIDONE-4-CARBOXYLIC	71.	3,4-DIMETHYLBENZOIC
36.	N-ACETYLD-ALANINE	72.	3,5-DIMETHYLBENZOIC
37.	3-LIKEIOPHONIC	73.	2-PHENYLPROPIONIC
38.	O-TOLUIC	74.	HYDROCINNAMIC
39.	M-TOLUIC	75.	O-TOLYLACETIC
40.	P-TOLUIC	76.	M-TOLYLACETIC
41.	PHENYLACETIC	77.	P-TOLYLACETIC
42.	SALICYLIC	78.	3-PYRIDINEPROPIONIC
43.	3-HYDROXYBENZOIC	79.	O-ANISIC
44.	4-HYDROXYBENZOIC	80.	3-METHYLSALICYLIC

Table II cont.

81.	4-METHYLSALICYLIC	117.	INDOLE-5-CARBOXYLIC
82.	5-METHYLSALICYLIC	118.	INDOLE-4-CARBOXYLIC
83.	3-METHOXYBENZOIC	119.	INDOLE-6-CARBOXYLIC
84.	3-HYDROXY-4-METHYLBENZOIC	120.	BENZOFURAN-2-CARBOXYLIC

(75)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08/290

PCT/JP01/06763

- 16 -

86.	P-ANISIC	121.	5-BENZIMIDAZOLECARBOXYLIC
88.	PHENOXYACETIC	122.	INDAZOLE-3-CARBOXYLIC
87.	2-HYDROXYPHENYLACETIC	123.	1-PHENYL-1-CYCLOPROPANECARBOXYLIC
88.	3-HYDROXYPHENYLACETIC	124.	ALPHA-METHYLCINNAMIC
89.	4-HYDROXYPHENYLACETIC	125.	2-IMIDAZOLYLACETIC HYDROCHLORIDE
90.	DL-MANDELIC	126.	6-CARBOXYPURINE
91.	3-HYDROXY-2-TOYLIC	127.	2-ACETYL BENZOIC
92.	ALPHA-FLUOROPHENYLACETIC	128.	4-ACETYL BENZOIC
93.	2-FLUOROPHENYLACETIC	129.	O-COUMARIC
94.	3-FLUOROPHENYLACETIC	130.	3-HYDROXYCINNAMIC
95.	4-FLUOROPHENYLACETIC	131.	4-HYDROXYCINNAMIC
96.	3-(2-THIENYL)ACRYLIC	132.	P-COUMARIC
97.	3-(3-THIENYL)ACRYLIC	133.	4-ISOPROPYL BENZOIC
98.	3-(3-THIENYL)PROPIONIC	134.	2-(3,5-XYLYL)ACETIC
99.	CYCLOHEPTYLACETIC	135.	PHTHALMIC
100.	3-CHLORO BENZOIC	136.	3-DIMETHYLAMINO BENZOIC
101.	3-CHLORO BENZOIC	137.	4-DIMETHYLAMINO BENZOIC
102.	4-CHLORO BENZOIC	138.	2-DIMETHYLAMINO BENZOIC
103.	N-PROPYLMALEAMIC	139.	PIPERONYLIC
104.	N-ACETYL-DL-ALLYLGLYCINE	140.	ALPHA-FLUOROCINNAMIC
105.	AC-DL-PRO-CH	141.	3-METHOXY-4-METHYL BENZOIC
106.	1-PIPERIDINEPROPIONIC	142.	4-HYDROXY-3,5-DIMETHYL BENZOIC
107.	2-CHLORONICOTINIC	143.	BENZYL OXYACETIC
108.	6-CHLORONICOTINIC	144.	4-DIMETHYLAMINO BUTYRIC HYDROCHLORIDE
109.	N-CARBAMOYLMALEAMIC	145.	3-METHOXY SALICYLIC
110.	N-ACETOACETYLGLYCINE	146.	4-METHOXY SALICYLIC
111.	N-ACETYL-DL-VALINE	147.	5-METHOXY SALICYLIC
112.	N-CARBAMYL-DL-NORVALINE	148.	3-HYDROXY-4-METHOXY BENZOIC
113.	N-CARBAMYL-DL-VALINE	149.	VANILLIC
114.	DL-ALANYL-DL-ALANINE	150.	4-HYDROXYPHENOXYACETIC
115.	INDOLE-3-CARBOXYLIC	151.	6-METHOXY SALICYLIC
116.	INDOLE-3-CARBOXYLIC	152.	N-(2-FURYL)GLYCINE

Table II cont.

153.	BETA-MALEIMIDOPROPIONIC	158.	ARECAIDINE HYDROCHLORIDE
154.	3,4-DIHYDRO-2,2-DIMETHYL-4-OXO-2H-PYRAN-5-CARBOXYLIC	159.	3-BENZOYLPROPIONIC
155.	5-ACETYLTHIOPHENE-2-CARBOXYLIC	160.	4-METHOXY CINNAMIC
156.	1-ACETYLPIPERIDINE-4-CARBOXYLIC	161.	2-METHOXY CINNAMIC

(76)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/PM290

- 17 -

PCT/JP01/06163

157.	1-NAPHTHOIC	192.	BENZOBISTHIOPHENE-2-CARBOXYLIC
158.	2-NAPHTHOIC	193.	2-ISOPROPYL-3-PHENYLACETIC
159.	4-CHLOROSALICYLIC	194.	N-ACETYLANTHRANILIC
160.	5-CHLOROSALICYLIC	195.	4-ACETAMIDOBENZOIC
161.	5-CHLORO-4-HYDROXYBENZOIC	196.	HIPURIC
162.	3-CHLOROSALICYLIC	197.	3-ACETAMIDOBENZOIC
163.	AC-HYP-CH	198.	N-CHLOROACETYL-OL-2-AMINO-N-BUTYRIC
164.	QUINALDIC	199.	3,4-METHYLENEDIKSOXYPHENYLACETIC
165.	QUINOLINE-3-CARBOXYLIC	200.	NICOTINURIC
166.	QUINOLINE-4-CARBOXYLIC	201.	4-ISOPROPOXYBENZOIC
167.	1-ISQUINOLINECARBOXYLIC	202.	3-(DIETHYLAMINO)PROPIONIC HYDROCHLORIDE
168.	QUINOLINE-6-CARBOXYLIC	203.	2,3-DIMETHOXYBENZOIC
169.	QUINOLINE-8-CARBOXYLIC	204.	2,6-DIMETHOXYBENZOIC
170.	8-ACETAMIDONEKANOIC	205.	3,4-DIMETHOXYBENZOIC
171.	N-ACETYL-GLUTAMINE	206.	3,5-DIMETHOXYBENZOIC
172.	N,N-DI-N-PROPYL-L-ALANINE	207.	2-METHOXYPHENOXYACETIC
173.	NALPHA-ACETYL-L-ASPARAGINE	208.	THYMINE-1-ACETIC
174.	QUINOLINE-4-CARBOXYLIC	209.	3-(2-THENOYL)-PROPIONIC
175.	2-QUINOXALINECARBOXYLIC	210.	3-CHLORO-4-METHOXYBENZOIC
176.	3-METHYLINDOLE-2-CARBOXYLIC	211.	5-CHLORO-2-METHOXYBENZOIC
177.	INDOLE-3-ACETIC	212.	1-(2-CARBOXYPHENYL)PYRROLE
178.	1-METHYLINDOLE-2-CARBOXYLIC	213.	4-(1-H-PYRROL-1-YL)BENZOIC
179.	5-METHYLINDOLE-2-CARBOXYLIC	214.	3-INDOLEPROPIONIC
180.	1-METHYLINDOLE-3-CARBOXYLIC	215.	2-METHYL-3-INDOLEACETIC
181.	INDAZOLONE-4-CARBOXYLIC	216.	1-METHYL-3-INDOLEACETIC
182.	3-OXO-1-INDANECARBOXYLIC	217.	2-(TRIFLUOROMETHYL)BENZOIC
183.	2-METHYL-1H-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC	218.	3-(TRIFLUOROMETHYL)BENZOIC
184.	1,2,3,4-TETRAHYDRO-2-NAPHTHOIC	219.	4-(TRIFLUOROMETHYL)BENZOIC
185.	2-INDANYLACETIC	220.	CHROMONE-2-CARBOXYLIC
186.	1-METHYL-4-INDAZOLE-ACETIC HYDROCHLORIDE	221.	CHROMONE-3-CARBOXYLIC
187.	8-HYDROXYINDOLE-2-CARBOXYLIC	222.	5-HYDROXY-2-QUINOXALINECARBOXYLIC

Table II cont.

223.	2-BENZIMIDAZOLEPROPIONIC	258.	5-METHYL-3-PHENYLISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC
224.	1-PHENYL-1-CYCLOPENTANECARBOXYLIC	259.	2-HYDROXY-5-(1-H-PYRROL-1-YL)BENZOIC
225.	2,3-DICHLOROBENZOIC	260.	4-METHYL-3-PHENYL-1,2,3-TRIAZOLE-5-CARBOXYLIC
226.	2,4-DICHLOROBENZOIC	261.	INDOLE-3-BUTYRIC

(77)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/AM270

- 13 -

PCT/KP01/06163

227.	2,6-DICHLORO BENZOIC	262.	AC-DL-PHE-ON
228.	2,6-DICHLORO BENZOIC	263.	2,3-DIMETHOXYCINNAMIC
229.	3,4-DICHLORO BENZOIC	264.	2,5-DIMETHOXYCINNAMIC
230.	3,4-DICHLORO BENZOIC	265.	3,4-DIMETHOXYCINNAMIC
231.	5-METHOXYINDOLE-3-CARBOXYLIC	266.	3,6-DIMETHOXYCINNAMIC
232.	5-HYDROXYINDOLE-3-ACETIC	267.	2,4-DIMETHOXYCINNAMIC
233.	4-OXO-4-PHENYLAMINO-3-BUTENOIC	268.	4-CHLOROINDOLE-3-ACETIC
234.	4-(DIMETHYLAMINO)CINNAMIC	269.	3-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)PROPIONIC
235.	3,4-METHYLENEDIOXYCINNAMIC	270.	8-FLUORENECARBOXYLIC
236.	7-METHOXYBENZOFURAN-2-CARBOXYLIC	271.	6-CHLORO(2H)-1-BENZOPYRAN-3-CARBOXYLIC
237.	4-BENZOYL BUTYRIC	272.	EPSILON-MALEIMIDOCAPROIC
238.	BENZO(B)THIOPHENE-3-ACETIC	273.	2,3,4-TRIMETHOXYBENZOIC
239.	8-FLUOROINDOLE-3-ACETIC	274.	2,4,5-TRIMETHOXYBENZOIC
240.	N-BENZOYL-BETA-ALANINE	275.	3,4,6-TRIMETHOXYBENZOIC
241.	AC-DL-PHE-ON	276.	2,4,6-TRIMETHOXYBENZOIC
242.	BZ-ALA-OH	277.	3-CHLORO BENZO(B)THIOPHENE-2-CARBOXYLIC
243.	N-METHYLHIPPURIC	278.	3-PHENYLSULFONYLPROPIONIC
244.	D-HYDROXYHIPPURIC	279.	4-TOLUENESULFONYLACETIC
245.	FA-GLY-OH	280.	4-METHYLSULFONYLPHENYLACETIC
246.	6-CHLOROINDOLE-3-CARBOXYLIC	281.	D-DETHIOBIOTIN
247.	(5,5-DIMETHOXYPHENYL)ACETIC	282.	3-PHTHALIMIDO-PROPIONIC
248.	3,5-DIMETHOXY-4-METHYLBENZOIC	283.	5-METHOXY-2-METHYL-3-INDOLEACETIC
249.	(2,4-DIMETHOXY-PHENYL)-ACETIC	284.	5-METHOXY-1-INDANONE-3-ACETIC
250.	N-ACETYL-L-HISTIDINE	285.	5-(4-CHLOROPHENYL)-2-FURIOIC
251.	5-(2-THIENYL)BUTYRIC	286.	6-CHLOROKYNURENIC
252.	4-(METHYLSULFONYL)BENZOIC	287.	N-(4-CHLOROPHENYL)MALEAMIC
253.	PHENYLSULFONYLACETIC	288.	N-P-TOSYL GLYCINE
254.	3-(METHYLSULFONYL)BENZOIC	289.	4,6-DICHLOROINDOLE-3-CARBOXYLIC
255.	2-(METHYLSULFONYL)BENZOIC	290.	N-(1-NAPHTHYL)MALEAMIC
256.	4-CARBOXYBENZENESULFONAMIDE	291.	3-ODOBENZOIC
257.	5-METHYL-4-PHENYLPYRAZOLE-4-CARBOXYLIC	292.	4-ODOBENZOIC

Table II cont.

293.	N-M-TOLYDIPHTHALAMIC	298.	4-ODOPHENYLACETIC
294.	3-ACETAMINO-8-BROMOBENZOIC	299.	8-(3-CARBOXYPROPYL)-1,3-DIMETHYLXANTHINE

(78)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

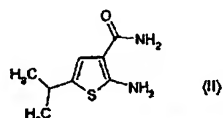
WU 01/28290

- 19 -

PCT/EP01/06763

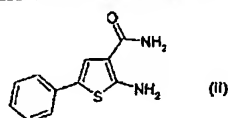
295.	2-ACETAMIDO-5-BROMOBENZOIC	300.	7-BROMOXYNYURENIC
296.	6Z-HIS-OM	301.	N-BENZOYL-DL-PHENYLALANINE
297.	2-iodophenylacetic	-	-

More specifically, herewith provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



with each one of the carboxylic acids listed in table II.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



with each one of the carboxylic acids listed in table II other than acetic, benzoic or thiophene-2-carboxylic acid.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)

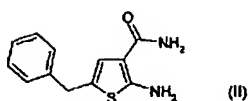
(79)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88270

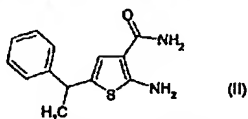
- 20 -

PCT/JP01/06763



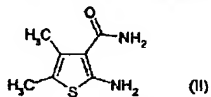
with each one of the carboxylic acids of table II.

- Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



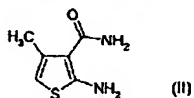
with each one of the carboxylic acids of table II.

- Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



with each one of the carboxylic acids of table II.

- Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)



- with each one of the carboxylic acids of table II.

(80)

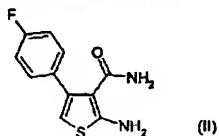
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/PN290

-21-

PCT/KP01/06763

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)

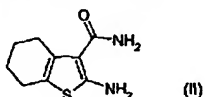


5

with each one of the carboxylic acids of table II.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)

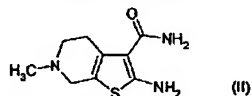
10



with each one of the carboxylic acids of table II.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)

15



with each one of the carboxylic acids of table II.

As set forth above, it is a further object of the present invention a process for preparing the 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of formula (I).

20

(81)

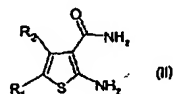
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/AS210

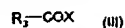
PCT/JP01/0663

- 22 -

The compounds of formula (I) and the salts thereof may be obtained, for instance, by a process comprising reacting a compound of formula (II)



5 with a compound of formula (III)



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above and X is hydroxy or a suitable leaving group; and, if desired, converting a 2-aminocarbonyl-3-carboxamido-thiophene derivative of formula (I) into another such derivative of formula (I), and/or into a salt thereof.

Examples of specific leaving groups X within the compounds of formula (III) are halogen atoms.

15 Preferably, X is hydroxy, chlorine or bromine.

It is clear to the person skilled in the art that if a compound of formula (I), prepared according to the above process, is obtained as an admixture of isomers, their separation into the single isomers of formula (I) carried out according to conventional techniques, is still within the scope of the present invention.

20 Likewise, the conversion into the free compound (I) of a corresponding salt thereof, according to well-known procedures in the art, is still within the scope of the invention.

25 The above process is an analogy process which can be carried out according to well known methods.

The reaction between a compound of formula (II) and a carboxylic of formula (III) wherein X is hydroxy can be carried out in the presence of a coupling agent such as,

(82)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/2220

PCT/JP01/0663

- 23 -

for instance, carbodiimide, i.e. 1,3-dicyclohexylcarbodiimide, 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, N-cyclohexylcarbodiimide-N'-propyloxymethyl polystyrene or N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene, in a suitable solvent such as, for instance, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, acetonitrile, toluene, or N,N-dimethylformamide at a temperature ranging from about -10°C to reflux for a suitable time, i.e. from about 30 min. to about 96 hours. The said reaction is optionally carried out in the presence of a suitable catalyst, for instance 4-dimethylaminopyridine, or in the presence of a further coupling reagent such as N-hydroxybenzotriazole.

15 The reaction between a compound of formula (II) and a compound of formula (III) can be also carried out, for example, through a mixed anhydride method, by using an alkyl chloroformate, such as ethyl, iso-butyl, or isopropyl chloroformate, in the presence of a tertiary base, such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or pyridine, in a suitable solvent such as, for instance, toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, acetonitrile, diethyl ether, 1,4-dioxane, or N,N-dimethylformamide, at a temperature ranging from about -30°C to room temperature.

The reaction between a compound of formula (II) and a carboxylic derivative of formula (III) wherein X is a suitable leaving group can be carried out in the presence of a tertiary base, such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or pyridine, in a suitable solvent, such as toluene, dichloromethane, chloroform, diethyl ether, tetrahydrofuran, acetonitrile, or N,N-dimethylformamide, at a temperature ranging from about -10°C to reflux.

(83)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08/99

PCT/KR01/06763

.24.

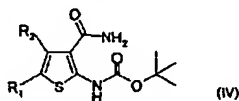
Also the optional conversion of a compound of formula (I) into another compound of formula (I) can be carried out according to known methods.

- 5 As an example, an alkylthio or an arylthio group may be converted into the corresponding alkylsulfonyl and arylsulfonyl group by reaction, for example, with m-chloroperoxybenzoic in a suitable solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature varying between about -5°C and room temperature.

10 The optional salification of a compound of formula (I) or the conversion of its salt into the free compound, as well as the separation of a mixture of isomers into the single isomers, may all be carried out by conventional methods.

- 15 The compounds of formula (II) and (III) according to the process object of the present invention are known compounds or can be obtained according to known methods.

For example, a compound of formula (II) wherein R₁ and R₂ are as defined above can be obtained from a compound of formula (IV)



- by treatment with an organic or mineral acid, for instance trifluoroacetic or hydrochloric acid, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, dichloromethane, at a temperature varying between -10°C and reflux, for a time ranging from about 1 hour to about 24 hours.

A compound of formula (IV), in its turn, can be obtained by treating the corresponding carboxylic derivative of formula (V), wherein R₁ and R₂ are as defined above and Z is chlorine, methoxy, or ethoxy

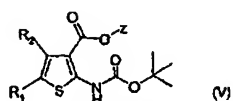
(84)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

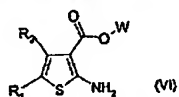
- 25 -

PCT/JP01/06763



with ammonia in a suitable solvent such as dioxane, dichloromethane or acetonitrile. Also the optional conversion of a compound of formula (V) into another compound of formula (V) can be carried out according to known methods.

A compound of formula (V) can be obtained by treating the corresponding amino derivative (VI), wherein R_1 and R_2 are as defined above and W is methoxy, or ethoxy



with di-*t*-butyl-dicarbonate in a suitable solvent such as dioxane, dichloromethane or acetonitrile, in the presence of a proton scavenger such as triethylamine or diisopropylethylamine at a temperature ranging from 0°C to reflux.

Compounds of formula (VI) are either commercially available compounds or can be prepared from commercially available precursors according to known methodologies, for instance as described in Chem. Ber. 1966, 99, 94; and J. Med. Chem. 1981, 24, 878.

A compound of formula (III) wherein X is a leaving group as defined above can be obtained according to conventional techniques from the corresponding carboxylic acids of formula (III) wherein X is hydroxy.

When preparing the compounds of formula (I) according to the process object of the present invention, optional functional groups within both the starting materials or the intermediates thereof, which could give rise to unwanted

(85)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/AM290

- 26 -

PCT/JP01/06163

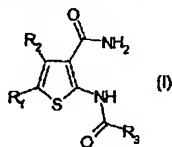
side reactions, need to be properly protected according to conventional techniques.

Likewise, the conversion of these latter into the free deprotected compounds may be carried out according to known procedures.

The compounds of formula (I) of the invention were prepared according to combinatorial chemistry techniques widely known in the art, by accomplishing the aforementioned condensation reactions between the compounds of formula (II) with those of formula (III) in a serial manner.

As an example, the compounds of the invention may be prepared by reacting each of the amino derivatives of formula (II) wherein R_1 and R_2 are as above defined, for instance as reported in table I, with each of the carboxylic acids of formula (III), as per table II, wherein R_3 is as above defined, or derivatives thereof wherein X is a suitable leaving group.

Accordingly, it is a further object of the present invention a library of two or more 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of formula (I)



wherein

R_1 and R_2 are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C_1 - C_4 alkyl or aryl C_1 - C_6 alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they

(86)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/00290

-27-

PCT/JP01/0663

- are linked, R_1 and R_2 form a $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p-$ group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and $m+n+p$ is an integer from 3 to 5; R_4 is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C_1 - C_6 alkyl group;
- R_2 is a group, optionally further substituted, selected from:
- i) straight or branched C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl or C_2 - C_6 alkylcarbonyl;
 - 10 ii) aryl;
 - iii) 3 to 7 membered carbocycle;
 - iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen and sulfur;
 - 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Pharmacology

- The compounds of formula (I) are active as cdk/cyclin inhibitors and are therefore useful to restrict the unregulated proliferation of tumor cells, hence in therapy in the treatment of various tumors such as, for instance, carcinomas, e.g. mammary carcinoma, lung carcinoma, bladder carcinoma, colon carcinoma, ovary and endometrial tumors, sarcomas, e.g. soft tissue and bone sarcomas, and the hematological malignancies such as, e.g., leukemias.
- In addition, the compounds of formula (I) are also useful in the treatment of other cell proliferative disorders such as psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis and post-surgical stenosis and restenosis and in the treatment of Alzheimer's disease.
- The inhibiting activity of putative protein kinase inhibitors and the potency of selected compounds was determined through a method of assay based on the use of the MultiScreen-PH 96 well plate (Millipore), in which a phosphocellulose filter paper was placed at each well

(87)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/MS290

-28-

PCT/KR01/06763

bottom allowing binding of positive charged substrate after a washing/filtration step.

When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the ser/threo kinase to the filter-bound histone, light emitted was measured in a scintillation counter.

Inhibition assay of cdk2/Cyclin A activity

Kinase reaction: 1.5 μ M histone H1 substrate, 25 μ M ATP (0.2 uCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 30 ng of baculovirus co-expressed cdk2/Cyclin A, 10 μ M inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 7.5 mM DTT) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 100 μ l were transferred from each well to Multiscreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by Multiscreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and 33 P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

Results: data were analyzed and expressed as % inhibition referred to total activity of enzyme (=100%).

All compounds showing inhibition \geq 50 % were further analyzed in order to study and define potency (IC₅₀) as well as the kinetic-profile of inhibitor through KI calculation.

IC₅₀ determination: the protocol used was the same described above, where inhibitors were tested at different concentrations ranging from 0.0045 to 10 μ M. Experimental

(88)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/WH290

- 29 -

PCT/JP01/06763

data were analyzed by the computer program GraphPad Prism using the four parameter logistic equation:

$$y = \text{bottom} + (\text{top} - \text{bottom}) / (1 + 10^{-(\log \text{IC}_{50} - x) \cdot \text{slope}})$$

where x is the logarithm of the inhibitor concentration, y is the response; y starts at bottom and goes to top with a sigmoid shape.

K_i calculation: either the concentration of ATP and histone H1 substrate were varied: 4, 8, 12, 24, 48 μM for ATP (containing proportionally diluted P³²γ-ATP) and 0.4, 0.8, 1.2, 2.4, 4.8 μM for histone were used in absence and presence of two different, properly chosen inhibitor concentrations.

Experimental data were analyzed by the computer program "SigmaPlot" for K_i determination, using a random bireactant system equation:

$$V = \frac{V_{\max} \frac{(A)(B)}{aK_A K_B}}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + \frac{(A)(B)}{aK_A K_B}}$$

where A=ATP and B=histone H1.

25 In addition the selected compounds have been characterized on a panel of ser/threo kinases strictly related to cell cycle (cdk2/cyclin E, cdk1/cyclin B1, cdk4/Cyclin D1), and also for specificity on MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Cdc7/dbf4 and aurora-2.

30 Inhibition assay of cdk2/Cyclin E activity

Kinase reaction: 1.5 μM histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 25 μM ATP (0.2 μCi P³²γ-ATP), 15 ng of baculovirus co-expressed cdk2/GST-Cyclin E, suitable

(89)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/28220

- 30 -

PCT/KP01/04763

concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 7.5 mM DTT, 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was

5 stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by

10 MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ³²P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

15 Inhibition assay of cdk1/Cyclin B1 activity

Kinase reaction: 1.5 μ M histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 25 μ M ATP (0.2 μ Ci P³²-ATP), 30 ng of baculovirus co-expressed cdk1/Cyclin B1, suitable

20 concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 7.5 mM DTT, 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

25 Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by MultiScreen filtration system.

30 Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ³²P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

(90)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/MS220

- 31 -

PCT/JP01/06763

Inhibition assay cdk4/Cyclin D1 activity

Kinase reaction: 0.4 μ M mouse GST-Rb(769-921) (# sc-4112 from Santa Cruz) substrate, 10 μ M ATP (0.5 μ Ci P^{32} -ATP), 100 ng of baculovirus expressed GST-cdk4/GST-Cyclin D1, suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 50 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 40 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 60 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and 32 P labeled Rb fragment was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

Inhibition assay of MAPK activity

Kinase reaction: 10 μ M MBP (Sigma # M-1891) substrate, 25 μ M ATP (0.2 μ Ci P^{32} -ATP), 25 ng of bacterially expressed GST-MAPK (Upstate Biotechnology # 14-173), suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 7.5 mM DTT + 0.1 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 15 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times

(91)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/08290

- 32 -

PCT/KP01/06763

with 150 μ l/well PBS $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ^{32}P labeled MBP was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

Inhibition assay of PKA activity

Kinase reaction: 10 μM histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 10 μM ATP (0.2 μCi $\text{P}^{32}\text{y-ATP}$), 1U of bovine heart PKA (Sigma # 2645), suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl_2 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 5 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 μ l EDTA 120 mM.

Capture: 100 μ l were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μ l/well PBS $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μ l/well scintillant were added and ^{32}P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

Inhibition assay of EGFR activity

Kinase reaction: 25 nM in house biotinylated PolyGluTyr (Sigma # 0275) substrate, 2.5 μM ATP (0.3 μCi $\text{P}^{32}\text{y-ATP}$), 80 ng baculovirus expressed GST-EGFR, suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (Hepes 50 mM pH 7.5, MnCl_2 - MgCl_2 3mM, 1mM DTT + 3 μM NaVO_3 , 0.1 mg/ml

(92)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/AR290

PCT/KP01/06763

- 33 -

BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 5 min. at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 µl EDTA 120 mM.

Capture: 100 µl were transferred from each well to streptavidin-Flashplate, to allow biotinylated-substrate binding to plate. Plates were then washed 3 times with 150 µl/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free.

Detection: radioactivity counting in the Top-Count instrument.

10

Inhibition assay of IGF1-R activity

The inhibition assay of IGF1-R activity was performed according to the following protocol.

Kinase reaction: 10 µM biotinylated MBP (Sigma cat. # M-1891) substrate, 0-20 µM inhibitor, 6 µM cold ATP, 2 nM ³²P-ATP, and 22.5 ng IGF1-R (pre-incubated for 30 min at room temperature with cold 60 µM cold ATP) in a final volume of 30 µl buffer (50 mM HEPES pH 7.9, 3 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 3 µM NaVO₃) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After incubation for 35 min at room temperature, the reaction was stopped by addition of 100 µl PBS buffer containing 32 mM EDTA, 500 µM cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10mg/ml streptavidin coated SPA beads. After 15 min incubation, 110 µL of suspension were withdrawn and transferred into 96-well OPTIPLATES containing 100 µl of 5M CaCl₂. After 4 hours, the plates were read for 2 min in a Packard TOP-Count radioactivity reader.

Results: Experimental data were analyzed with the program GraphPad Prism.

30

(93)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/28290

- 34 -

PCT/KP01/06763

In addition, the inhibiting activity of putative protein kinase inhibitors and the potency of selected compounds was also determined through a method of assay based on the use of a SPA (Scintillation Proximity Assay) 96 well plate assay. The assay is based on the ability of streptavidin coated SPA beads to capture a biotinylated peptide derived from a phosphorylation site of histone. When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the ser/threo kinase to the biotinylated histone peptide, light emitted was measured in a scintillation counter.

Inhibition assay of cdk5/p25 activity

The inhibition assay of cdk5/p25 activity was performed according to the following protocol.

Kinase reaction: 1.0 μ M biotinylated histone peptide substrate, 0.25 uCi P33g-ATP, 4 nM cdk5/p25 complex, 0-100 μ M inhibitor in a final volume of 100 μ l buffer (Hepes 20 mM pH 7.5, MgCl₂ 15 mM, 1 mM DTT) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 20 min at 37 °C incubation, the reaction was stopped by the addition of 500 ug SPA beads in phosphate-buffered saline containing 0.1% Triton X-100, 50 uM ATP and 5 mM EDTA. The beads were allowed to settle, and the radioactivity incorporated in the 33P-labelled peptide was detected in a Top Count scintillation counter.

Results: Data were analyzed and expressed as % Inhibition using the formula:

$$100 \times (1 - (\text{Unknown} - \text{Bkgd}) / (\text{Enz. Control} - \text{Bkgd}))$$

IC50 values were calculated using a variation of the four parameter logistics equation:

$$Y = 100 / (1 + 10^{((\log \text{IC50} - X) * \text{slope})})$$

Where X = log(uM) and Y = % Inhibition.

(94)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/88290

- 35 -

PCT/JP01/06763

Inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity

The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed according to the following protocol.

- 5 The Biotin-MCM2 substrate is trans-phosphorylated by the Cdc7/Dbf4 complex in the presence of ATP traced with γ^{32} -ATP. The phosphorylated Biotin-MCM2 substrate is then captured by Streptavidin-coated SPA beads and the extent of phosphorylation evaluated by β counting.
- 10 The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed in 96 wells plate according to the following protocol.
To each well of the plate were added :
 - 10 μ l substrate (biotinylated MCM2, 6 μ M final concentration)
 - 15 - 10 μ l enzyme (Cdc7/Dbf4, 12.5 nM final concentration)
 - 10 μ l test compound (12 increasing concentrations in the nM to μ M range to generate a dose-response curve)
 - 10 μ l of a mixture of cold ATP (10 μ M final concentration) and radioactive ATP (1/2500 molar ratio with cold ATP) was then used to start the reaction which
 - 20 was allowed to take place at 37°C.
- Substrate, enzyme and ATP were diluted in 50 mM HEPES pH 7.9 containing 15 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 3 μ M $NaVO_3$, 2mM glycerophosphate and 0.2mg/ml BSA. The solvent for test
- 25 compounds also contained 10% DMSO.
After incubation for 20 minutes, the reaction was stopped by adding to each well 100 μ l of PBS pH 7.4 containing 50 mM EDTA, 1 mM cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10 mg/ml streptavidin coated SPA beads.
- 30 After 15 minutes of incubation at room temperature to allow the biotinylated MCM2-streptavidin SPA beads interaction to occur, beads were trapped in a 96 wells filter plate (Unifilter[®] GF/B[™]) using a Packard Cell Harvester

(95)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/88290

-36-

PCT/JP01/06763

(Filtermate), washed with distilled water and then counted using a Top Count (Packard). Counts were blank-subtracted and then the experimental data (each point in triplicate) were analyzed for IC50 determination using a non-linear regression analysis (Sigma Plot).

Inhibition assay of aurora-2 activity

The inhibiting activity and the potency of selected compounds was determined through a method of assay based on the use of the streptavidin scintillation proximity assay beads (Amershampharmacia biotech) run in a 96 well plates. At the end of the reaction, the biotinylated peptide substrate was captured with the beads and subsequently allowed to stratify using CsCl.

When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the kinase to the beads-bound peptide, light emitted was measured in a scintillation counter.

The inhibition assay of Aurora-2 activity was performed in 96 wells plate according to the following protocol.

Kinase reaction: 8 μ M biotinylated peptide (4 repeats of LRRWSLG), 10 μ M ATP (0.5 μ Ci P^{32} -ATP), 10 nM Aurora2, 10 μ M inhibitor in a final volume of 60 μ l buffer (HEPES 50 mM pH 7.0, MgCl₂ 10 mM, 1 mM DTT, 0.125 mg/ml BSA, 3 μ M orthovanadate) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 30 minutes at room temperature incubation, reaction was stopped and biotinylated peptide captured by adding 100 μ l of bead suspension.

Stratification: 100 μ l of CsCl2 7.5 M were added to each well and let stand one hour before radioactivity was counted in the Top-Count instrument.

Results: data were analyzed and expressed as % inhibition referred to total activity of enzyme (=100%).

(96)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/98290

PCT/JP01/06763

-37-

All compounds showing inhibition $\geq 60\%$ were further analyzed in order to study the potency of the inhibitor through IC50 calculation.

The protocol used was the same described above, except that serial dilution of the inhibitor was used. Experimental data were fitted by nonlinear regression using the following equation:

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_i)}{1 + 10^{(\log IC_{50} - \log [I])}}$$

10

With v_0 as the baseline velocity, v as the observed reaction velocity, v_i as the velocity in the absence of inhibitors, and $[I]$ as the inhibitor concentration.

15 The compounds of formula (I) of the present invention, suitable for administration to a mammal, e.g. to humans, can be administered by the usual routes and the dosage level depends upon the age, weight, conditions of the patient and the administration route.

20 For example, a suitable dosage adopted for oral administration of a compound of formula (I) may range from about 10 to about 500 mg pro dose, from 1 to 5 times daily. The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g. orally, in the form of tablets, capsules, sugar or film coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally in the form of suppositories; parenterally, e.g. intramuscularly, or by intravenous and/or intrathecal and/or intraspinal injection or infusion.

30

In addition, the compounds of the invention can be administered either as single agents or, alternatively, in combination with known anticancer treatments such as

(99)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 38 -

PCT/JP01/06763

radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with cytostatic or cytotoxic agents, antibiotic-type agents, alkylating agents, antimetabolite agents, hormonal agents, immunological agents, interferon-type agents, cyclooxygenase inhibitors (e.g. COX-2 inhibitors),
5 metalloproteinase inhibitors, telomerase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, anti-growth factor receptor agents, anti-HER agents, anti-EGFR agents, anti-angiogenesis agents, farnesyl transferase inhibitors, ras-
10 raf signal transduction pathway inhibitors, cell cycle inhibitors, other cdk inhibitors, tubulin binding agents, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, and the like.

As an example, the compounds of the invention can be administered in combination with one or more
15 chemotherapeutic agents such as, for instance, taxane, taxane derivatives, encapsulated taxanes, CPT-11, camptothecin derivatives, anthracycline glycosides, e.g., doxorubicin, idarubicin, epirubicin, etoposide, navelbine,
20 vinblastine, carboplatin, cisplatin, estramustine, celecoxib, Sugan SU-5416, Sugan SU-6668, Herceptin, and the like, optionally within liposomal formulations thereof.
If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage
25 range described above and the other pharmaceutically active agent within the approved dosage range.
Compounds of formula (I) may be used sequentially with known anticancer agents when a combination formulation is inappropriate.

30 The present invention also includes pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient (which can be
35 a carrier or a diluent).

(98)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/PH290

-39-

PCT/JP01/06763

The pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention are usually prepared following conventional methods and are administered in a pharmaceutically suitable form.

- 5 For example, the solid oral forms may contain, together with the active compound, diluents, e.g. lactose, dextrose, saccharose, sucrose, cellulose, corn starch or potato starch; lubricants, e.g. silica, talc, stearic, magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycols; binding agents, e.g. starches, arabic gum, gelatin, methylcellulose, carboxymethylcellulose or polyvinyl pyrrolidone; disaggregating agents, e.g. a starch, alginic, alginates or sodium starch glycolate; effervescing mixtures; dyestuffs; sweeteners; wetting agents such as lecithin, polysorbates, laurylsulfates; and, in general, non-toxic and pharmacologically inactive substances used in pharmaceutical formulations. Said pharmaceutical preparations may be manufactured in known manner, for example, by means of mixing, granulating, tableting, sugar-coating, or film-coating processes.
- 10 The liquid dispersions for oral administration may be e.g. syrups, emulsions and suspensions.
- The syrups may contain as carrier, for example, saccharose or saccharose with glycerin and/or mannitol and/or sorbitol.
- 15 The suspensions and the emulsions may contain as carrier, for example, a natural gum, agar, sodium alginate, pectin, methylcellulose, carboxymethylcellulose, or polyvinyl alcohol.
- 20 The suspension or solutions for intramuscular injections may contain, together with the active compound, a pharmaceutically acceptable carrier, e.g. sterile water, olive oil, ethyl oleate, glycols, e.g. propylene glycol, and, if desired, a suitable amount of lidocaine
- 25 hydrochloride. The solutions for intravenous injections or

(99)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/PH290

PCT/KP01/06763

- 40 -

infusions may contain as carrier, for example, sterile water or preferably they may be in the form of sterile, aqueous, isotonic saline solutions or they may contain as a carrier propylene glycol.

- 5 The suppositories may contain together with the active compound a pharmaceutically acceptable carrier, e.g. cocoa butter, polyethylene glycol, a polyoxyethylene sorbitan fatty ester surfactant or lecithin.
- 10 The following examples illustrate but do not limit the present invention.

Example 1

- Preparation of N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-
15 tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]phenylacetamide (Compound 3)
- A mixture of commercially available 2-amino-3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene (5 mg, 0.025 mmol), phenylacetic acid (7 mg, 0.05 mmol), N-hydroxybenzotriazole (8.5 mg, 0.065 mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methylpolystyrene (loading about 1.5 mmol/g resin, 50 mg) in dichloromethane (2ml)/dimethylformamide (0.5 ml) was agitated at 20°C for 170 h. Afterward tria-(2-aminoethyl)-amine polystyrene (loading about 4 mmol/g resin 40 mg) was added for scavenging the hydroxybenzotriazole and the excess of acid, and the agitation was maintained for additional 24 h.
- 20 The resins were filtered, washed with dichloromethane, and the resulting solution was evaporated to give 15 mg of crude material. The reaction mixture was purified by preparative high-pressure liquid chromatography using the following conditions:
- 30

Eluent A : aqueous solution of trifluoroacetic acid
(0.01% v/v)

(100)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 41 -

PCT/KR01/06763

Eluent B : acetonitrile

Gradient :	Time (m)	%A	%B
	0 (injection)	90	10
5	8	10	90
	10 (end)	10	90

Flow : 20 ml/min

Column: Waters SymmetryTM C18 19 x 50 mm

10 Detector: mass spectrometer, electrospray ionization, positive mode.

15 A liquid handler triggered by the mass spectrometer automatically collected the fractions containing the title compound. After evaporation of the solvent 3.4 mg of N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)phenylacetamide (colorless solid, $[M+H]^+ = 315$) were obtained.

20 Analogously, by reacting the 3-amino-thiophene derivative of formula (II), as reported in table I, each of which easily obtainable from the commercially available carboxylic ester, with the commercially available carboxylic acids of formula (III), reported in table II, a library of N-(3-carbamoyl-4,5-substituted-thien-2-yl) amides of formula (I) was thus prepared.

Representative compounds of the library are reported in table III.

30 Table III: representative library compounds:

n°	Compound	$[M+H]^+$
2	N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)acetamide;	239
3	N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)propionamide;	253

(101)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 42 -

PCT/JP01/06763

4	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]2-butynoic amide;	263
5	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]cyanoacetamide;	267
6	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]cyclopropanecarboxamide;	265
7	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]isobutyramide;	267
8	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]3,3-dimethylacrylic amide;	279
9	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]2-ketobutyramide;	281
10	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]N,N-dimethylglycinamide;	282
11	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]3-chloropropionamide;	287
12	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]imidazol-4-carboxamide;	291
13	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]pyrrole-2-carboxamide;	290
14	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]cyclopentanecarboxamide;	293
15	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]1-cyanocyclopropanecarboxamide;	290
16	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]N-acetylglycinamide;	296
17	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]pyrrole-3-carboxamide;	290
18	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]benzamide;	301
19	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]4-pyrazolecarboxamide;	291
20	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]picolinic amide;	302
21	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]nicotinic amide;	302

(102)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

- 43 -

PCT/KP01/06763

22	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]isonicotinic amide;	302
23	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-pyrazinecarboxamide;	303
24	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-methylpyrrole-2-carboxamide;	304
25	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-methyl-2-furoic amide;	305
26	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]5-methylisoxazole-4-carboxamide;	306
27	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-methylisoxazole-4-carboxamide;	306
28	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]thiophene-2-carboxamide;	307
29	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]thiophene-3-carboxamide;	307
30	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]dl-pyrroglutamic amide;	308
31	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-(aminocarbonyl)-1-cyclopropanecarboxamide;	308
32	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]o-toluic amide;	315
33	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]5-methylisoxazole-3-carboxamide;	306
34	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]m-toluic amide;	315
35	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-aminopyrazole-4-carboxamide;	306
36	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]p-toluic amide;	315
37	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]salicylic amide;	317
38	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-hydroxybenzamide;	317
39	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cyclopentylacetamide;	295

(103)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

- 44 -

PCT/EPO/06763

40	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-hydroxybenzamide;	305
41	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]5-norbornene-2-carboxamide;	305
42	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-fluorobenzamide;	307
43	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-imidazolidone-4-carboxamide;	297
44	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-fluorobenzamide;	307
45	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-alaninamide;	298
46	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-fluorobenzamide;	307
47	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-ureidopropionamide;	299
48	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-2-acetamide;	309
49	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-3-acetamide;	309
50	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-cyclopentylpropionamide;	309
51	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cycloheptanecarboxamide;	309
52	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,2-dimethylhexanoic amide;	311
53	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]alpha-(isopropylideneaminoxy)propionamide;	312
54	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N,N-dimethylsuccinamic amide;	312
55	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]urocanic amide;	305
56	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]phenylpropionic amide;	313
57	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-methylpyrazine-5-carboxamide;	305
58	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-cyanobenzamide;	314
59	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-cyanobenzamide;	314
60	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-methyl-L-proline monohydrate;	296
61	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cinnamic amide;	315
62	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(3-pyridyl)acrylic amide;	316
63	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide;	308
64	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(4-pyridyl)-acrylic amide;	316

(104)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/00120

- 45 -

PCT/JP01/06763

65	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,3-dimethylbenzamide;	317
66	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,4-dimethylbenzamide;	317
67	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,5-dimethylbenzamide;	317
68	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,6-dimethylbenzamide;	317
69	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,4-dimethylbenzamide;	317
70	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-dimethylbenzamide;	317
71	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-phenylpropionamide;	317
72	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-phenylpropionamide;	317
73	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dl-alpha-amino-n-butyramide;	313
74	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]o-tolylacetamide;	317
75	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]m-tolylacetamide;	317
76	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]p-tolylacetamide;	317
77	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-pyridinepropionamide;	318
78	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]o-anisic amide;	353
79	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methylsalicylic amide;	353
80	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-methylsalicylic amide;	353
81	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]5-methylsalicylic amide;	353
82	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methoxybenzamide;	353
83	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4-methylbenzamide;	353
84	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]p-anisic amide;	353
85	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]phenoxyacetamide;	353
86	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-hydroxyphenylacetamide;	353
87	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxyphenylacetamide;	353
88	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-hydroxyphenylacetamide;	353
89	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-mandelic amide;	353

(105)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08270

- 46 -

PCT/JP01/06763

90	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy- o-toluic amide;	353
91	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha- fluorophenylacetamide;	355
92	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2- fluorophenylacetamide;	355
93	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3- fluorophenylacetamide;	355
94	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4- fluorophenylacetamide;	355
95	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(2- thienyl)acrylic amide;	355
96	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(3- thienyl)-acrylic amide;	355
97	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(2- thienyl)propanoic amide;	357
98	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2- chlorobenzamide;	357
99	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3- chlorobenzamide;	357
100	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4- chlorobenzamide;	357
101	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N- propylmaleamic amide;	358
102	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl- dl-allylglycinamide;	358
103	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl- dl-prolinamide;	358
104	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(1- piperidine)propionamide;	358
105	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2- chloronicotinic amide;	358
106	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]6- chloronicotinic amide;	358
107	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N- (acetoacetyl)glycinamide;	360
108	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl- dl-valinamide;	360
109	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-alanyl- dl-alanine;	361
110	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]indole-6- carboxamide;	362
111	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2- yl]benzofuran-2-carboxamide;	363
112	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]1-phenyl- 1-cyclopropanecarboxamide;	363
113	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2- yl]cycloheptylacetamide;	357
114	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha- methylcinnamic amide;	363

(106)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/28290

- 47 -

PCT/JP01/06763

115	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-acetylbenzamide;	369
116	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-acetylbenzamide;	379
117	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]o-coumaric amide;	379
118	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxycinnamic amide;	379
119	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxycinnamic amide;	379
120	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]p-coumaric amide;	379
121	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-isopropylbenzamide;	379
122	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-(3,5-xyl)yl acetamide;	379
123	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]phthalamic amide;	380
124	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamoylmalamic amide;	373
125	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-dimethylaminobenzamide;	380
126	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-dimethylaminobenzamide;	380
127	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-dimethylaminobenzamide;	380
128	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N'-carbamyl-DL-norvalinamide;	375
129	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]piperonylic amide;	381
130	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamyl-DL-valine;	375
131	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]alpha-fluorocinnamic amide;	381
132	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxy-4-methylbenzamide;	381
133	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-2-carboxamide;	376
134	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxy-3,5-dimethylbenzamide;	381
135	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-3-carboxamide;	376
136	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]benzyloxyacetamide;	381
137	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-5-carboxamide;	376
138	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-dimethylaminobutyramide;	346
139	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-4-carboxamide;	376

(107)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

- 48 -

PCT/JP01/06763

140	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxysalicylic amide;	383
141	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-methoxysalicylic amide;	383
142	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-methoxysalicylic amide;	383
143	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-benzimidazolecarboxamide;	377
144	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4-methoxybenzamide;	383
145	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indazole-3-carboxamide;	377
146	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]vanillic amide;	383
147	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxyphenoxyacetamide;	385
148	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-methoxysalicylic amide;	383
149	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-imidazoleacetamide;	341
150	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-(2-furoyl)glycinamide;	384
151	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-carboxypurine;	379
152	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]beta-maleimidepropionamide;	384
153	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-2H-pyran-6-carboxamide;	385
154	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-acetylpiperidine-4-carboxamide;	400
155	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-naphthoic amide;	401
156	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-naphthoic amide;	401
157	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-chlorosalicylic amide;	401
158	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]5-chlorosalicylic amide;	401
159	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chloro-4-hydroxybenzamide;	401
160	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chlorosalicylic amide;	401
161	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetyl-hydroxyproline;	402
162	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinaldic amide;	402
163	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-3-carboxamide;	402

(108)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/06290

- 49 -

PCT/JP01/04763

164	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-4-carboxamide;	402
165	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-isoquinolinecarboxamide;	402
166	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-6-carboxamide;	402
167	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-8-carboxamide;	402
168	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]6-acetamidohexanoic amide;	402
169	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetyl-DL-leucinamide;	402
170	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N',N'-di-n-propyl-L-alaninamide;	402
171	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-alpha-acetyl-L-asparaginamide;	403
172	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]cinoline-4-carboxamide;	403
173	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-quinoxalinecarboxamide;	403
174	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-methylindene-2-carboxamide;	403
175	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methylindole-2-carboxamide;	404
176	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methylindole-3-carboxamide;	404
177	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]indazole-4-carboxamide;	405
178	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-oxo-1-indancarboxamide;	405
179	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic amide;	405
180	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-indanylacetamide;	405
181	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methyl-4-imidazole-acetamide;	369
182	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]arecaidinamide;	370
183	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-benzoylpropionamide;	407
184	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-methoxycinnamic amide;	407
185	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-methoxycinnamic amide;	407
186	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]benzo[b]thiophene-2-carboxamide;	407
187	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-isopropyl-2-phenylacetamide;	407
188	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetylanthranilic amide;	408

(109)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 50 -

PCT/JP01/06763

189	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-acetamidobenzamide;	408
190	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]hippuric amide;	408
191	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-acetamidobenzamide;	408
192	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-methylenedioxyphenylacetamide;	333
193	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]nicotinuric amide;	333
194	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-isopropoxybenzamide;	333
195	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(diethylamino)propionamide;	298
196	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dimethoxybenzamide;	335
197	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dimethoxybenzamide;	335
198	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dimethoxybenzamide;	335
199	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxybenzamide;	335
200	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-methoxyphenoxyacetamide;	335
201	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-thymineacetamide;	337
202	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]indole-3-acetamide;	328
203	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(2-thenoyl)-propionamide;	337
204	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-chloro-4-methoxybenzamide;	339
205	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-methylindole-2-carboxamide;	328
206	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-chloro-2-methoxybenzamide;	339
207	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-(2-carboxyphenyl)pyrrole;	340
208	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(1H-pyrrol-1-yl)benzamide;	340
209	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-methyl-3-indoleacetamide;	342
210	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide;	329
211	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-(trifluoromethyl)benzamide;	343
212	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(trifluoromethyl)benzamide;	343
213	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(trifluoromethyl)benzamide;	343

(110)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/0220

- 51 -

PCT/JP01/06763

214	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-3-carboxamide;	343
215	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-hydroxyindole-2-carboxamide;	330
216	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-3-carboxamide;	343
217	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-hydroxy-2-quinoxalinecarboxamide;	343
218	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-phenyl-1-cyclopentanecarboxamide;	343
219	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,3-dichlorobenzamide;	344
220	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,4-dichlorobenzamide;	344
221	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dichlorobenzamide;	344
222	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dichlorobenzamide;	344
223	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dichlorobenzamide;	344
224	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-dichlorobenzamide;	344
225	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-oxophenylamino-2-butenic acid;	344
226	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(dimethylamino)cinnamic acid;	344
227	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]N'-chloroacetyl-dl-2-amino-n-butyramide;	332
228	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-methylenedioxycinnamic acid;	345
229	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]7-methoxybenzofuran-2-carboxamide;	345
230	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-benzoylbutyramide;	345
231	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]benzo[b]thiophene-3-acetamide;	331
232	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-beta-alaninamide;	332
233	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-phenylglycinamide;	332
234	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-dl-alaninamide;	332
235	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-methylhippuric acid;	332
236	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]o-hydroxyhippuric acid;	334
237	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-(furan-2-yl-acryl)-glycinamide;	334
238	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl](3,5-dimethoxyphenyl)acetamide;	335

(111)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 52 -

PCT/JP01/06763

239	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxy-4-methylbenzamide;	335
240	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl](2,4-dimethoxyphenyl)-acetamide;	335
241	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-(2-thienonyl)butyramide;	337
242	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-(methylsulfonyl)benzamide;	339
243	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]phenylsulfonylacetamide;	339
244	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-indolepropionamide;	328
245	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-(methylsulfonyl)benzamide;	339
246	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-3-indoleacetamide;	328
247	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-(methylsulfonyl)benzamide;	339
248	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-sulfonamidobenzamide;	340
249	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-1-phenylpyrazole-4-carboxamide;	341
250	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carboxamide;	342
251	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-5-(1-h-pyrrol-1-yl)benzamide;	342
252	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-2-phenyl-1,2,3-triazole-5-carboxamide;	342
253	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-L-phenylglycinamide;	346
254	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3-dimethoxycinnamic amide;	347
255	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-benzimidazolepropionamide;	329
256	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,5-dimethoxycinnamic amide;	347
257	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,4-dimethoxycinnamic amide;	347
258	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxycinnamic amide;	347
259	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4-dimethoxycinnamic amide;	347
260	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionamide;	349
261	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]9-fluorene-1-carboxamide;	349
262	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]6-chloro(2H)-1-benzopyran-3-carboxamide;	349
263	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]epsilon-maleimidecaproic amide;	350

(112)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/0820

- 53 -

PCT/JP01/06763

264	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methoxyindole-2-carboxamide;	330
265	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3,4-trimethoxybenzamide;	351
266	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-hydroxyindole-3-acetamide;	330
267	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4,5-trimethoxybenzamide;	351
268	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]3,4,5-trimethoxybenzamide;	406
269	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]2,4,6-trimethoxybenzamide;	406
270	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]3-chlorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;	406
271	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]3-(phenylsulfonyl)propionamide;	408
272	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]4-toluenesulfonylacetamide;	408
273	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]4-methylsulfonylphenylacetamide;	408
274	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]5-fluoroindole-3-acetamide;	387
275	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]3-phthalimido-propionamide;	413
276	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]5-methoxy-2-methyl-3-indoleacetamide;	417
277	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]5-methoxy-1-indanone-3-acetamide;	414
278	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]5-(4-chlorophenyl)-2-furoic amide;	416
279	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]6-chlorokynurenic amide;	417
280	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]N'-(4-chlorophenyl)maleamic amide;	419
281	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]N'-p-tosylglycinamide;	423

(113)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

-54-

PCT/JP01/06763

282	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]5-chloroindole-2-carboxamide;	389
283	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-(1-naphthyl)maleamic amide;	435
284	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-iodobenzamide;	442
285	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodobenzamide;	442
286	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N-m-tolylphthalamic amide;	449
287	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-acetyl-dl-histidine;	391
288	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-acetamino-6-bromobenzamide;	452
289	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-acetamido-5-bromobenzamide;	452
290	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-iodophenylacetamide;	456
291	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodophenylacetamide;	456
292	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]8-(3-carboxamidopropyl)-1,3-dimethylxanthine;	460
293	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]7-bromocynurenin amide;	462
294	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-benzoyl-dl-phenylalaninamide;	463
295	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]indole-3-butyramide;	397
296	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-chloroindole-3-acetamide;	403

(114)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/00290

- 55 -

WU 01/00290

297	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]di-methiobiotin	408
298	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]4,6-dichloroindole-2-carboxamide	424
299	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]N'-benzoyl-histidinamide	453

(115)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

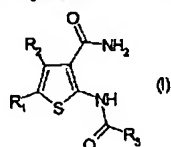
WU 01/08270

- 36 -

PCT/JP01/06763

CLAIMS

1. A method for treating diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a 3-aminocarbonyl-2-carboxamidothiophene derivative represented by formula (I):



wherein

- 10 R_1 and R_2 are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C_1 - C_6 alkyl or aryl C_1 - C_6 alkyl; or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R_1 and R_2 form a $-(CH_2)_n-(NR_4)_m-(CH_2)_p$ group
- 15 wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and $m+n+p$ is an integer from 3 to 5; and R_4 is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C_1 - C_6 alkyl group;
- 20 R_3 is a group, optionally further substituted, selected from:
- i) straight or branched C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl or C_2 - C_6 alkylcarbonyl;
 - ii) aryl;
 - iii) 3 to 7 membered carbocycle;
- 25 iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(116)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 57 -

PCT/KP01/016163

2. The method of claim 1 wherein the disease caused by and/or associated with an altered protein kinase activity is a cell proliferative disorder selected from the group consisting of cancer, Alzheimer's disease, viral
5 infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

3. The method of claim 2 wherein the cancer is selected from carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic
10 tumors of lymphoid or myeloid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

15 4. The method of claim 1 wherein the cell proliferative disorder is selected from benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated
20 with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

5. The method of claim 1 which provides tumor
25 angiogenesis and metastasis inhibition.

6. The method of claim 1 further comprising subjecting the mammal in need thereof to a radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with at least one
30 cytostatic or cytotoxic agent.

7. The method of claim 1 wherein the mammal in need thereof is a human.

(117)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/2000

. 58 .

PCT/KP01/06763

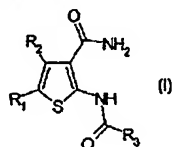
8. The method of claim 1 wherein R_1 and R_2 are selected, each independently, from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl or optionally substituted aryl or aryl C_1 - C_4 alkyl groups and R_3 is as defined in claim 1.

5

9. The method of claim 1 wherein R_1 and R_2 , together, form a $-(CH_2)_n-(NR_4)_m-(CH_2)_p-$ group, n is 0 or 1, R_4 if present is C_1 - C_4 alkyl, m , p and R_3 are as defined in claim 1.

10

10. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I):



wherein

15 R_1 and R_2 are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C_1 - C_4 alkyl or aryl C_1 - C_4 alkyl; or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R_1 and R_2 form a $-(CH_2)_n-(NR_4)_m-(CH_2)_p-$ group

20 wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and $m+n+p$ is an integer from 3 to 5; and R_4 is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C_1 - C_4 alkyl group;

R_3 is a group, optionally further substituted, selected

25 from:

- i) straight or branched C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 alkynyl, C_2 - C_6 alkynyl or C_2 - C_6 alkylcarbonyl;
- ii) aryl;
- iii) 3 to 7 membered carbocycle;

(118)

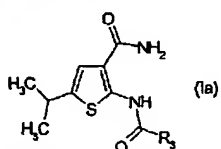
JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 59 -

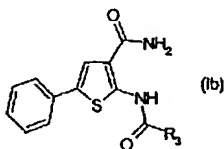
PCT/JP01/06763

- iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
11. The compound of claim 10 wherein R_1 and R_2 are selected, each independently, from hydrogen, C_1 - C_4 alkyl or optionally substituted aryl or aryl C_1 - C_4 alkyl groups and R_3 is as defined in claim 10.
12. The compound of claim 10 wherein R_1 and R_2 , together, form a $-(CH_2)_n-(NR_4)_m-(CH_2)_p-$ group, n is 0 or 1, R_4 if present is C_1 - C_4 alkyl, m , p and R_3 are as defined in claim 10.
13. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (1a)



wherein R_3 is as defined in claim 10.

14. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (1b)



(119)

JP 2004 501148 A 2004.1.15

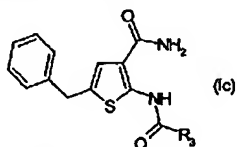
WU 01/28120

- 60 -

PCT/JP01/06763

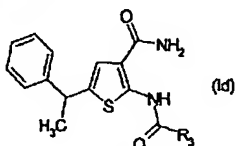
wherein R_3 is as defined in claim 10; provided that R_3 is other than methyl, phenyl, 2-carboxyethyl, 2-thienyl, 2-furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or piperidyl-1-yl-methyl.

- 5 15. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (1c)



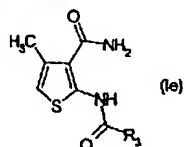
wherein R_3 is as defined in claim 10.

- 10 16. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (1d)



wherein R_3 is as defined in claim 10.

- 15 17. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (1e)



(120)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

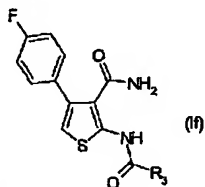
WU01/PH290

.61.

PCT/JP01/06763

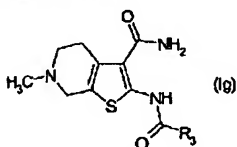
wherein R_3 is as defined in claim 10; provided that R_3 is other than n-propyl, n-butyl or optionally further substituted nitrophenyl.

- 5 18. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (If)



wherein R_3 is as defined in claim 10.

- 10 19. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ig)



wherein R_3 is as defined in claim 10; provided that R_3 is other than ethoxycarbonyl, ethoxycarbonylmethyl or
15 methylcarbonylmethyl.

20. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

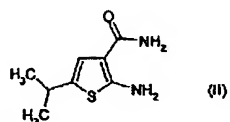
(121)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

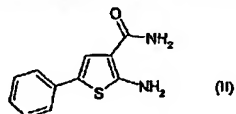
- 62 -

PCT/JP01/0663



with each one of the carboxylic acids listed in table II.

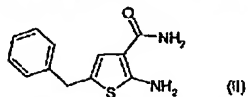
21. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
 5 which is obtainable through a process comprising reacting
 the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids listed in table II
 other than acetic, benzoic or thiophene-2-carboxylic acid.

10

22. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
 which is obtainable through a process comprising reacting
 the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



- 15 with each one of the carboxylic acids of table II.

23. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
 which is obtainable through a process comprising reacting
 the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

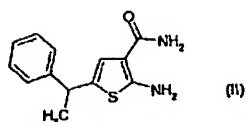
(122)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/00290

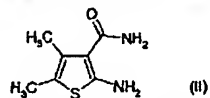
- 63 -

PCT/EPU/06663



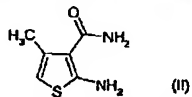
with each one of the carboxylic acids of table II.

24. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
5 which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids of table II.

- 10 25. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids of table II.

- 15 26. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene
which is obtainable through a process comprising reacting
the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

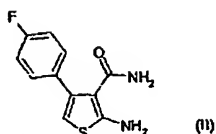
(123)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU01/88290

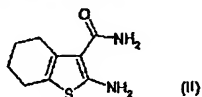
- 64 -

PCT/KP01/06163



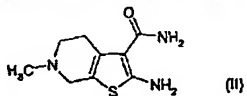
with each one of the carboxylic acids of table II.

27. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids of table II.

- 10 28. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below



with each one of the carboxylic acids of table II.

15

29. The compound of formula (I) according to claim 10, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt, selected from the group consisting of:

- 1) N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)phenylacetamide;
20 2) N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)acetamide;

(124)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

PCT/JP01/06763

- 65 -

- 3) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]propionamide;
4) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-butyric amide;
5 5) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]cyanacetamide;
6) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]cyclopropanecarboxamide;
7) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]isobutyramide;
10 8) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3,3-dimethylacrylic amide;
9) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-ketobutyramide;
15 10) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]N,N-dimethylglycinamide;
11) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-chloropropionamide;
12) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]imidazol-4-carboxamide;
20 13) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]pyrrole-2-carboxamide;
14) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]cyclopentanecarboxamide;
25 15) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-cyanocyclopropanecarboxamide;
16) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]N-acetylglycinamide;
17) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]pyrrole-3-carboxamide;
30 18) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]benzamide;
19) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]4-pyrazolecarboxamide;

(125)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/AM290

PCT/JP01/06763

- 66 -

- 20) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]picolinic amide;
21) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]nicotinic amide;
5 22) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]isonicotinic amide;
23) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-pyrazinecarboxamide;
24) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-methylpyrrole-2-carboxamide;
10 25) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-methyl-2-furoic amide;
26) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]5-methylisoxazole-4-carboxamide;
15 27) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-methylisoxazole-4-carboxamide;
28) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]thiophene-2-carboxamide;
29) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]thiophene-3-carboxamide;
20 30) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]di-pyrogutamic amide;
31) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-(aminocarbonyl)-1-cyclopropanecarboxamide;
25 32) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]o-toluic amide;
33) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]5-methylisoxazole-3-carboxamide;
34) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]m-toluic amide;
30 35) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-aminopyrazole-4-carboxamide;
36) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]p-toluic amide;

(126)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/001290

- 67 -

PCT/KP01/06763

- 37) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]salicylic amide;
38) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-hydroxybenzamide;
5 39) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cyclopentylacetamide;
40) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-hydroxybenzamide;
41) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]5-norbornene-2-carboxamide;
10 42) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-fluorobenzamide;
43) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-imidazolidone-4-carboxamide;
15 44) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-fluorobenzamide;
45) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-alaninamide;
46) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-fluorobenzamide;
20 47) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-ureidopropionamide;
48) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-2-acetamide;
25 49) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-3-acetamide;
50) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-cyclopentylpropionamide;
51) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cycloheptanecarboxamide;
30 52) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,2-dimethylhexanoic amide;
53) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]alpha-(isopropylideneaminooxy)propionamide;

(127)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08170

PCT/JP01/06763

- 68 -

- 54) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N,N-dimethylsuccinamic amide;
55) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]urocanic amide;
56) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]phenylpropionic
5 amide;
57) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-methylpyrazine-5-carboxamide;
58) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-cyanobenzamide;
10 59) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-cyanobenzamide;
60) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-methyl-L-proline monohydrate;
61) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]cinnamic amide;
15 62) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(3-pyridyl)acrylic amide;
63) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-dimethylisoxazole-4-carboxamide;
64) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(4-pyridyl)-
20 acrylic amide;
65) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,3-dimethylbenzamide;
66) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,4-dimethylbenzamide;
25 67) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,5-dimethylbenzamide;
68) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,6-dimethylbenzamide;
69) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,4-dimethylbenzamide;
30 70) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-dimethylbenzamide;
71) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-phenylpropionamide;

(128)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 69 -

PCT/JP01/06763

- 72) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-phenylpropionamide;
73) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dl-alpha-amino-n-butyramide;
5 74) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]o-tolylacetamide;
75) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]m-tolylacetamide;
76) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]p-tolylacetamide;
10 77) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-pyridinepropionamide;
78) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]o-anisic amide;
79) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methylsalicylic
15 amide;
80) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-methylsalicylic amide;
81) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]5-methylsalicylic amide;
20 82) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methoxybenzamide;
83) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4-methylbenzamide;
84) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]p-anisic amide;
85) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]phenoxyacetamide;
25 86) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-hydroxyphenylacetamide;
87) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxyphenylacetamide;
88) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-hydroxyphenylacetamide;
30 89) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-mandelic amide;
90) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-o-toluic amide;
91) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha-fluorophenylacetamide;
35

(129)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

- 70 -

PCT/EP01/06763

- 92) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)2-fluorophenylacetamide;
93) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-fluorophenylacetamide;
5 94) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)4-fluorophenylacetamide;
95) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-(2-thienyl)acrylic amide;
96) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-(3-thienyl)-
10 acrylic amide;
97) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-(2-thienyl)propanoic amide;
98) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)2-chlorobenzamide;
99) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-chlorobenzamide;
15 100) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)4-chlorobenzamide;
101) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)N-propylmaleamic amide;
102) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)N'-acetyl-dl-allylglycinamide;
20 103) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)N'-acetyl-dl-prolinamide;
104) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-(1-piperidine)propionamide;
105) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)2-chloronicotinic
25 amide;
106) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)6-chloronicotinic amide;
107) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)N-(acetoacetyl)glycinamide;
30 108) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)N'-acetyl-dl-valinamide;
109) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)dl-alanyl-dl-alanine;
110) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)indole-6-
35 carboxamide;

(130)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 91/88290

PCT/JP01/06763

- 71 -

- 111) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]benzofuran-2-carboxamide;
112) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]1-phenyl-1-cyclopropanecarboxamide;
5 113) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]cycloheptylacetamide;
114) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha-methylcinnamic amide;
115) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-acetylbenzamide;
10 116) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-acetylbenzamide;
117) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]o-coumaric amide;
118) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxycinnamic amide;
119) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxycinnamic amide;
15 120) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]p-coumaric amide;
121) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-isopropylbenzamide;
122) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-(3,5-xyllyl)acetamide;
20 123) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]phthalamic amide;
124) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamoylmaleamic amide;
125) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-dimethylaminobenzamide;
25 126) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-dimethylaminobenzamide;
127) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-dimethylaminobenzamide;
30 128) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N'-carbamyl-dl-norvalinamide;
129) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]piperonylic amide;
130) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dl-valine;

(131)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/AM290

- 72 -

PCT/JP01/06763

- 131) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]alpha-
fluorocinnamic amide;
- 132) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxy-4-
methylbenzamide;
- 5 133) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-2-
carboxamide;
- 134) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxy-3,5-
dimethylbenzamide;
- 135) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-3-
carboxamide;
- 10 136) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]benzyloxyacetamide;
- 137) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-5-
carboxamide;
- 138) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-
dimethylaminobutyramide;
- 15 139) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-4-
carboxamide;
- 140) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxysalicylic
amide;
- 20 141) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-methoxysalicylic
amide;
- 142) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-methoxysalicylic
amide;
- 143) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-
benzimidazolecarboxamide;
- 25 144) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4-
methoxybenzamide;
- 145) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indazole-3-
carboxamide;
- 30 146) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]vanillic amide;
- 147) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-
hydroxyphenoxycetamide;
- 148) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-methoxysalicylic
amide;

(132)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88290

- 73 -

PCT/JP01/06763

- 149) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-imidazoleacetamide;
150) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-(2-furoyl)glycinamide;
5 151) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-carboxypurine;
152) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]beta-maleimidopropionamide;
153) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-2h-pyran-6-carboxamide;
10 154) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-acetylpiperidine-4-carboxamide;
155) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-naphthoic amide;
156) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-naphthoic amide;
15 157) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-chlorosalicylic amide;
158) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]5-chlorosalicylic amide;
20 159) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chloro-4-hydroxybenzamide;
160) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chlorosalicylic amide;
161) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetylhydroxyproline;
25 162) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinaldic amide;
163) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-3-carboxamide;
30 164) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-4-carboxamide;
165) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-isoquinolinecarboxamide;
166) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-35 6-carboxamide;

(133)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08290

. 74 .

PCT/KP01/06763

- 167) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-
8-carboxamide;
168) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]5-
acetamidohexanoic amide;
5 169) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetyl-
dl-leucinamide;
170) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N',N'-di-
n-propyl-1-alaninamide;
171) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-alpha-
10 acetyl-1-asparaginamide;
172) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]cinoline-
4-carboxamide;
173) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-
quinoxalinecarboxamide;
15 174) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-
methylindene-2-carboxamide;
175) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-
methylindole-2-carboxamide;
176) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-
20 methylindole-3-carboxamide;
177) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-
yl]indazole-4-carboxamide;
178) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-oxo-1-
indancarboxamide;
25 179) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1,2,3,4-
tetrahydro-2-naphthoic amide;
180) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-
indanylacetamide;
181) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-methyl-
30 4-imidazole-acetamide;
182) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-
yl]arecaidinamide;
183) N- [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-
benzoylpropionamide;

(134)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/86290

- 75 -

PCT/EP01/06763

- 184) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-methoxycinnamic amide;
- 185) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-methoxycinnamic amide;
- 5 186) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]benzo[h]thiophene-2-carboxamide;
- 187) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-isopropyl-2-phenylacetamide;
- 188) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N'-acetylanthranilic amide;
- 10 189) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4-acetamidobenzamide;
- 190) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]hippuric amide;
- 15 191) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-acetamidobenzamide;
- 192) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-methylenedioxyphenylacetamide;
- 193) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]nicotinuric
- 20 amide;
- 194) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-isopropoxybenzamide;
- 195) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(diethylamino)propionamide;
- 25 196) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dimethoxybenzamide;
- 197) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dimethoxybenzamide;
- 198) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dimethoxybenzamide;
- 30 199) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxybenzamide;
- 200) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-methoxyphenoxyacetamide;

(135)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/081290

- 76 -

PCT/JP01/06763

- 201) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-thymineacetamide;
202) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]indole-3-acetamide;
5 203) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(2-thenoyl)-propionamide;
204) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-chloro-4-methoxybenzamide;
205) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-methylindole-10 2-carboxamide;
206) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-chloro-2-methoxybenzamide;
207) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-(2-carboxyphenyl)pyrrole;
15 208) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(1-H-pyrrol-1-yl)benzamide;
209) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-methyl-3-indoleacetamide;
210) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide;
20 211) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-(trifluoromethyl)benzamide;
212) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(trifluoromethyl)benzamide;
25 213) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(trifluoromethyl)benzamide;
214) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-2-carboxamide;
215) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-hydroxyindole-2-carboxamide;
30 216) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-3-carboxamide;
217) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-hydroxy-2-quinoxalinecarboxamide;

(136)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/88270

- 77 -

PCT/KP01/06763

- 218) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-phenyl-1-cyclopentanecarboxamide;
219) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,3-dichlorobenzamide;
5 220) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,4-dichlorobenzamide;
221) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dichlorobenzamide;
222) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dichlorobenzamide;
10 223) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dichlorobenzamide;
224) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-dichlorobenzamide;
15 225) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-oxophenylamino-2-butenic acid;
226) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(dimethylamino)cinnamic acid;
227) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]N'-chloroacetyl-dl-2-amino-n-butylamide;
20 228) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-methylenedioxycinnamic acid;
229) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]7-methoxybenzofuran-2-carboxamide;
25 230) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-benzoylbutylamide;
231) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]benzo[b]thiophene-3-acetamide;
232) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-beta-alaninamide;
30 233) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-phenylglycinamide;
234) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-dl-alaninamide;

(137)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/AM220

- 78 -

PCT/KR01/06763

- 235) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-methylhippuric
amide;
236) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]o-hydroxyhippuric
amide;
5 237) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-(furan-2-yl-
acryl)-glycinamide;
238) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl](3,5-
dimethoxyphenyl)acetamide;
239) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxy-4-
methylbenzamide;
10 240) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl](2,4-dimethoxy-
phenyl)acetamide;
241) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-(2-
thienoyl)butyramide;
15 242) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-
(methylsulfonyl)benzamide;
243) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-
yl]phenylsulfonylacetamide;
244) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-
20 indolopropionamide;
245) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-
(methylsulfonyl)benzamide;
246) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-3-
indoleacetamide;
25 247) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-
(methylsulfonyl)benzamide;
248) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-
sulfonamidobenzamide;
249) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-1-
30 phenylpyrazole-4-carboxamide;
250) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-3-
phenylisoxazole-4-carboxamide;
251) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-5-(1 h-
pyrrol-1-yl)benzamide;

(138)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/PM290

- 79 -

PCT/KP01/06763

- 252) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-4-methyl-2-phenyl-
1,2,3-triazole-5-carboxamide;
253) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-di-
phenylglycinamide;
5 254) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-2,3-
dimethoxycinnamic amide;
255) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-2-
benzimidazolepropionamide;
256) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-2,5-
10 dimethoxycinnamic amide;
257) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-3,4-
dimethoxycinnamic amide;
258) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-3,5-
dimethoxycinnamic amide;
15 259) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-2,4-
dimethoxycinnamic amide;
260) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-3-(3,4-
dimethoxyphenyl)propionamide;
261) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-9-
20 fluorene-carboxamide;
262) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-6-chloro(2H)-1-
benzopyran-3-carboxamide;
263) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-epsilon-
maleimide-caproic amide;
25 264) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-5-methoxyindole-2-
carboxamide;
265) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-2,3,4-
trimethoxybenzamide;
266) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-5-hydroxyindole-3-
30 acetamide;
267) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]-2,4,5-
trimethoxybenzamide;
268) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]-3,4,5-trimethoxybenzamide;

(139)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/08290

- 80 -

PCT/JP01/06763

- 269) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]2,4,6-trimethoxybenzamide;
270) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]3-chlorobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;
5 271) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]3-(phenylsulfonyl)propionamide;
272) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]4-toluenesulfonylacetamide;
273) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]4-methylsulfonylphenylacetamide;
10 274) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]5-fluoroindole-3-acetamide;
275) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]3-phthalimido-propionamide;
15 276) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]5-methoxy-2-methyl-3-indoleacetamide;
277) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]5-methoxy-1-indanone-3-acetamide;
278) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]5-(4-chlorophenyl)-2-furoic amide;
20 279) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]6-chlorokynurenic amide;
280) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]N'-(4-chlorophenyl)maleamic amide;
25 281) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]N'-p-tosylglycinamide;
282) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]5-chloroindole-2-carboxamide;
283) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]N'-(1-naphthyl)maleamic amide;
30 284) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]3-iodobenzamide;
285) N- [3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
c]pyridin-2-yl]4-iodobenzamide;

(140)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/RH290

PCT/JP01/06763

- 81 -

- 286) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N-n-tolylphthalamic amide;
- 287) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-acetyl-dl-histidins;
- 5 288) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-acetamino-6-bromobenzamide;
- 289) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-acetamido-5-bromobenzamide;
- 290) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-iodophenylacetamide;
- 10 291) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodophenylacetamide;
- 292) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]8-(3-carboxamidopropyl)-1,3-dimethylxanthine;
- 15 293) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]7-bromokynurenic amide;
- 294) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-benzoyl-dl-phenylalaninamide.
- 20 295) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]indole-3-butyramide;
- 296) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-chloroindole-3-acetamide;
- 297) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]dl-desthiobiotin;
- 25 298) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4,6-dichloroindole-2-carboxamide;
- 299) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-benzoyl-histidinamide.
- 30
30. A process for preparing the 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene of claim 10, or a pharmaceutically acceptable salts thereof, which process comprises reacting a compound of formula (II)

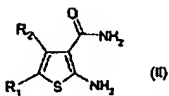
(141)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W(1) 01/00290

PCT/JP01/06663

- 82 -



wherein R_1 and R_2 are as defined in claim 10,
with a compound of formula (III)



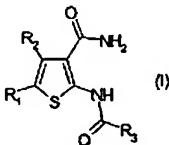
5 wherein R_3 is as defined in claim 10 and X is hydroxy or a suitable leaving group; and, if desired, converting a 2-aminocarbonyl-3-carboxamido-thiophene derivative of formula (I) into another such derivative of formula (I), and/or into a salt thereof.

10

31. The process of claim 30 wherein the X leaving group, within formula (III), is a halogen atom.

32. The process of claim 30 wherein X is hydroxy, chlorine
15 or bromine.

33. A library of two or more compounds selected from 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of formula (I)



20

wherein
 R_1 and R_2 are, independently from each other, hydrogen,
halogen or an optionally substituted group selected from
aryl, straight or branched C_3-C_6 alkyl or aryl C_1-C_6 alkyl;
25 or, taken together with the thiophene bond to which they

(142)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/08270

- 83 -

PCT/JP01/06763

- are linked, R_1 and R_2 form a $-(CH_2)_m-(NR_4)_n-(CH_2)_p-$ group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and $m+n+p$ is an integer from 3 to 5; and R_4 is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C_1 - C_6 alkyl group;
- 5 R_3 is a group, optionally further substituted, selected from:
- i) straight or branched C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkynyl or C_2 - C_6 alkylcarbonyl;
 - 10 ii) aryl;
 - iii) 3 to 7 membered carbocycle;
 - iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 34. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene of formula (I) as defined in claim 10 and, at least, one pharmaceutically acceptable excipient, carrier or diluent.
- 20 35. A pharmaceutical composition according to claim 34 further comprising one or more chemotherapeutic agents, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in anticancer therapy.
- 25 36. A product or kit comprising a compound of claim 10 or a pharmaceutical composition thereof as defined in claim 34, and one or more chemotherapeutic agents, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in anticancer therapy.
- 30 37. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, for use as a medicament.

(143)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/AN290

- 84 -

PCT/JP01/06763

38. Use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, in the manufacture of a medicament for treating diseases caused by
5 and/or associated with an altered protein kinase activity.

39. Use according to claim 38 for treating tumors.

(144)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 December 2001 (27.12.2001)

PCT

(11) International Publication Number
WO 01/98290 A3

(51) International Patent Classification: C07D 333/38,
C07D 412/04, A61P 35/00, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/JP00/05763

(22) International Filing Date: 14 June 2001 (14.06.2001)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(30) Priority Data: 14 June 2000 (14.06.2000) US
14/996,530

(71) Applicant (for all Designated States except (52)): PHAR-
MACIA ITALIA S.p.A. (IT); Via Robert Koch, 1-2,
1-01012 Milan (IT)

(72) Inventor: and

(73) Inventor/Applicant (for US only): FANCELLI,
Nasir (IT); Via Montecavallo, 9, I-20147 Milan (IT);
FANCELLI, Paolo (IT); Piazza San Pietro in Ciel
d'oro, 2/A, I-20100 Paris (IT); VARRASI, Mario (IT);
Via Montecavallo, 24/A, I-20142 Milan (IT)

(52) Designated States (indicate): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU,
GM, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RU, SA, SE,
SG, SI, SK, SL, SM, ST, SV, SZ, TD, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(81) Designated States (episodes): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, BZ, SI, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI); OAPI patent (BF, BJ, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and for presenting new claims in accordance with
Article 17, paragraph 2, of the Patent Cooperation Treaty.

(82) Date of publication of the international search report:
10 May 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/98290 A3

(54) Title: THIOPHENE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM

(57) Abstract: Compounds which are 2-amino-2-methyl-2-carbamoyl-2-thiothioether derivatives or pharmaceutically acceptable salts
thereof, together with pharmaceutical compositions comprising them are disclosed; these compounds or compositions are useful
in the treatment of diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity such as cancer, cell proliferative
disorders, Alzheimer's disease, viral infections, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders.

(145)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Pat. Appl. No. PCT/EP 01/06763
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D333/38 C07D333/68 C07D417/04 C07D409/04 C07D515/04 A61P35/00		
B. INCLUDE SAU/IN/CO Minimum documentation searched: international system followed by classification systems IPC 7 C07D A61P		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
X	WO 93 03040 A (TALSBO PHARMA CO LTD) 18 February 1993 (1993-02-18) cited in the application CAPLUS: RN 150113-80-7; RN 150113-78-3 claims	10, 11, 25, 33-37
X	EP 0 004 931 A (BAYER AG) 31 October 1979 (1979-10-31) examples 42, 43	10, 11, 33
X	DE 28 18 101 A (ICI LTD) 2 November 1978 (1978-11-02) example 4	10, 11
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further processing was initiated by the competent authority of the C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in table.		
* Disclosed categories and other documents: "A" document relating to the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" documents which may have priority or priority claim or which is cited to establish the priority claim of another document or other document (e.g. specification) "D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" later document sufficient after the international filing date of priority date and not to conflict with the applicant's claim to understand the principles or theory underlying the invention "G" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "H" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "I" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "J" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "K" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "L" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "M" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "N" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "O" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "P" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "Q" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "R" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "S" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "T" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "U" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "V" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "W" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "X" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "Y" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined "Z" document of particular relevance: the document is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined or is a member of the international family as claimed in the application to be examined		
Date of receipt and completion of the international search 4 March 2002		Date of mailing of the international search report 19/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5516, Postfach 7 16 - 7700 Mannheim Tel. (+49) 70 300-2000, Telex 71 001 200 00 Fax: (+49) 70 340-3016		Attorney's name Schmidt, A

(146)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
CLASS. APPLICANT'S FILE		PCT/EP 01/06763
C. (Classification) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Criteria or document with location, when appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DD 240 891 A (UNIV HALLE WITTENBERG) 19 November 1986 (1986-11-19) cited in the application page 2, table I, 1st and 2nd line (cf. also CA: 113(1990):40617)	10, 11
X	R. PECH; R. BOEHM: "On thieno-compounds. Part 15. Reaction of 2-aminothiophenes with bis(methylthiomethylene) derivatives" PHARMAZIE vol. 48, no. 4, 1993, pages 257-159. XP001061686 page 259, table 3, compound "g"	10, 11
X	B. IDOON, N. KHAN, B.L. LIM: "AZOLES: PART 7. A CONVENIENT SYNTHESIS OF THIENO-2,3-DIIMIDAZOLES" J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I vol. 7, 1987, pages 1457-1463, XP001057768 cited in the application PAGE 1459, COMPOUNDS 45, 46	10, 11
A	WO 98 52558 A (CHEN JINSHAN ;PAULSEN HOLGER (DE); RANGES GERALD (US); RENICK JOEL) 26 November 1998 (1998-11-26) page 6, line 26 -page 7, line 5; claims 1-15	1-39
A	WO 98 52559 A (WILD HANNO ;LEE WENDY (US); SMITH ROGER A (US); WOOD JILL E (US);) 26 November 1998 (1998-11-26) page 1, line 30 -page 7, line 9; claims 1-17	1-39

From PCT/EP 01/06763, published under the number WO 99/01067

(148)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/416	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/4178	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4192	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/422	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4365	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 31/4436	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4535	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/497	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/498	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/502	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/08	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 33/00	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 333/68	C 0 7 D 333/68	ΣCC
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 495/04	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 フアンチエツリ, ダニエーレ

イタリー国、イー・20147・ミラン、ピア・モンテクツコリ・8

(72)発明者 ヘバレッツロ, バオロ

イタリー国、イー・27100・バビア、ピアツツア・サン・ビエトロ・イン・チエル・ドーロ、7ノア

(72)発明者 バラシ, マリオ

イタリー国、イー・20142・ミラン、ピア・モンクツコ・24ノア

Fターム(参考) 4C023 HA05

4C063 AA01 BB09 CC92 CC94 DD04 DD06 DD10 DD12 DD14 DD15
DD22 DD25 DD28 DD29 DD31 DD34 DD42 DD51 DD75 DD78

(149)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

	DD79	DD81	DD92	EE01						
4C071	AA01	BB01	CC01	CC21	DD13	EE13	FF06	HH17	HH28	JJ01
	JJ05	JJ07	LL01							
4C086	AA01	AA02	AA03	BB02	BB03	BC05	BC11	BC13	BC17	BC19
	BC21	BC28	BC30	BC36	BC37	BC38	BC39	BC41	BC42	BC48
	BC52	BC60	BC67	CB29	GA02	GA04	GA07	GA08	GA09	MA01
	MA04	NA14	ZA02	ZA36	ZA81	ZA89	ZB11	ZB26	ZB27	ZB33
	ZB37	ZC20								

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.